UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

EDUARDO DA COSTA RAMOS

**Estudo de Reações de Michael Visando a
Síntese do Fármaco (*R*)-Baclofen**

São Paulo
Data do depósito na SPG
14/02/2008

EDUARDO DA COSTA RAMOS

**Estudo de Reações de Michael Visando a
Síntese do Fármaco (*R*)-Baclofen**

*Tese apresentada ao instituto de Química
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Química
(Química Orgânica).*

Orientadora : Profa. Dra. Liliana Marzorati

São Paulo
2008

Eduardo da Costa Ramos

Estudo de Reações de Michael Visando a Síntese do (R)-Baclofen

*Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade
de São Paulo para a obtenção do Título de Doutor em
Química (Química Orgânica)*

Banca Examinadora

Prof. Dr _____

Instituição _____

Assinatura _____

Prof. Dr _____

Instituição _____

Assinatura _____

Prof. Dr _____

Instituição _____

Assinatura _____

Prof. Dr _____

Instituição _____

Assinatura _____

Prof. Dr _____

Instituição _____

Assinatura _____

Ao meu Pai **José**, exemplo de **Pai, Amigo, Marido e profissional**, minha referência...Pois demonstrou que não há nada mais importante do que a família...Que o grande segredo da vida é vivenciar a jornada.

A minha **mãe Aparecida**, que me ensinou que o amor é a força mais abstrata, e também a mais potente, que há no mundo.

Ao meus irmãos "**Queijo**", **Cláudia e Fernandinho**, basta que vocês existam...

A minha segunda família, Seu "**Demar**", **Luíza, Ricardo e Paulo**, que com sua alegria de viver tornaram minha vida ainda mais dinâmica e divertida.

À MINHA QUERIDA AMIGA E PROFESSORA LILIANA;

Um exemplo como **pesquisadora**, **professora** e sobretudo como **pessoa**...Inspira o aprendizado de Química da forma mais ampla possível;

Ensinou-me que a química da amizade é como a ligação covalente, sempre compartilhando alegrias e tristezas.

Que em alguns momentos, será necessário analisar e balancear a equação, buscando o equilíbrio entre as pessoas.

Que uma amizade sincera nunca evapora...

Que a sua dedicação e energia na formação de seus alunos é um excelente exemplo de catálise na formação humana.

A ti serei eternamente grato...

Á minha **Pricepesa Su**;

Amo pelo seus gestos,sorrisos, voz...O que você é, e no que me transforma quando estamos juntos....Pelo companheirismo nas dificuldades,e pelo abnegado interesse em ajudar...Mostrando-me da melhor forma possível, o significado do amor, confiança e amizade...

Pela paciência, carinho e atenção nos momentos de angústia e preocupações...

A ti dedico não só esta tese...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Cláudio DiVitta pelo auxílio e disponibilidade do laboratório.

Ao Prof. Jonas Gruber, pela oportunidade de participar como monitor em sua disciplina de graduação (QFL-2309-Reatividade de compostos orgânicos).

A Prof(a). Adriana, pelas conversas agradáveis.

Aos amigos José Eduardo, Giovana (Gigi), Marquinhos, Amauri, Derisvaldo(foguinho), Roberto, Elaine, Gilian, Rosa, Luís Rogério (Luisão), Andréas, Nelson (seu barriga), Igor, Camila e Samir.

Ao **Ricardo Curilazo**, um **GRANDE AMIGO**, que aprendi a respeitar e admirar, em função de sua devoção aos amigos e comportamento profissional exemplar.

A **Raquelzinha**, pelos momentos maravilhosos de convivência, enfim, uma irmã.

Ao **Adriano**, por seu companheirismo.

Aos funcionários da central analítica, principalmente ao Márcio, Fernando, Adriana, Alessandra e Cris.

Ao Laerte, Sandra e Nilza, por serem sempre prestativos e atenciosos.

Ao prof. Hans, Prof.(a)Vera, Prof.Paulo e Prof.(a) Blanka.

Aos funcionários da biblioteca.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação e de graduação.

A toda a minha família e amigos.

A CNPQ, pela bolsa de doutorado concedida e pelo apoio financeiro ao desenvolvimento do trabalho.

RESUMO

Ramos, E.C. **Estudo de Reações de Michael Visando a Síntese do Fármaco (*R*)-Baclofen**, 2008, 263p, Tese (Doutorado)-Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Para a síntese de um dos quatro possíveis estereoisômeros do ácido 3-(4-clorofenil)piroglutâmico, precursor da forma mais ativa do fármaco Baclofen, foram investigadas duas metodologias alternativas, cujas etapas principais eram, respectivamente, **(i)** a reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dietila ou de dibenzila com o 4-clorotiocinamato de metila ou fenila, na ausência de solvente e na presença de catalisadores de transferência de fase enantioméricamente puros, e **(ii)** a reação de Michael entre complexos de níquel (quirais ou aquirais), derivados da glicina, com a (5*S*)-N-(*E*-4-clorocinamoil)-5-metoxycarbonil-2-pirrolidinona. A primeira destas metodologias não conduziu a bons resultados, mas a investigação das causas da baixa estereosseletividade, observada para reações empregando tanto tiolésteres como chalcona, permitiu a proposição de um novo modelo de interação catalisador/doador/aceptor, em que o doador é o N-acetamidomalonato de dibenzila e o aceptor é a chalcona. Quanto às adições de Michael dos complexos de níquel, empregados como equivalentes nucleofílicos da glicina, as reações foram bem sucedidas. O par aceptor/doador que se mostrou mais adequado foi aquele composto pelo complexo de níquel, derivado da (L)-prolina, e pela (5*S*)-N-(*E*-4-clorocinamoil)-5-metoxycarbonil-2-pirrolidinona. Neste caso, o ácido (2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico foi obtido em rendimento global de 46%. Este resultado permite prever que, pelo emprego do mesmo aceptor, mas de estereoquímica

absoluta contrária, é possível preparar o precursor do (*R*)- baclofen, que é o enantiômero mais ativo do fármaco em questão.

Palavras-chave: Baclofen, catálise de transferência de fase, complexos de níquel e adição de Michael.

ABSTRACT

Ramos, E.C. **Study on a New Synthetic Route to (R) Baclofen**. 2008, 263p, Tese (Doutorado)-Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Two alternative methodologies were investigated aiming the synthesis of one of the four stereoisomers of the 3-(4-chlorophenyl)pyroglutamic acid, as a precursor of Baclofen, a drug used for the treatment of some neurological diseases. The key step for the first one was the asymmetric Michael addition of diethyl or dibenzil N-acetamidomalonate to methyl or phenyl 4-chlorotiocinnamate, in the absence of solvent, and employing enantiomerically pure phase transfer catalysts. A low degree of enantioselectivity was observed for all addition reactions of dibenzil N-acetamidomalonate to tiolesters or chalcone as Michael acceptors. The investigation of the origin of such lack of stereoselectivity allowed the proposal of a model for the diastereomeric transition states of the Michael addition of dibenzil N-acetamidomalonate to chalcone. As for the second synthetic methodology, the asymmetry generating step would be the Michael addition of glycine derived chiral or achiral nickel complexes to (5*S*)-N-(*E*-4-chlorocinnamoyl)-5-methoxycarbonyl-2-pyrrolidinone. Best results were obtained for the Michael addition of a nickel complex, bearing (S)-2-[N-(N'-benzylpropyl)amino]benzophenone as ligand, to (5*S*)-N-(*E*-4-chlorocinnamoyl)-5-methoxycarbonyl-2-pyrrolidinone. Such reaction afforded the expected (S)-3-(4-chlorophenyl)pyroglutamic acid, in 46% yield. Such result can be extrapolated to the synthesis of the (*R*)-configured analog, precursor of the more active stereoisomer of Baclofen.

Palavras-chave: Baclofen, phase transfer catalysis, nickel complexes and Michael addition.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	grupo acila
AIBN	azaisobutironitrila
aq	aquoso
Ar	grupo arila
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
Bn ou Bz	grupo benzila
BOC	grupo N-(tert-butilcarbonila)
CAN	$\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$
CSA	ácido 10-canforsulfônico
CTF	catálise de transferência de fase
CTFA	catálise de transferência de fase assimétrica
d	dubleto
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	duplo dubleto
δ	deslocamento químico
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	dimetóxietano
DMF	dimetilformamida
	DMSO dimetilsulfóxido
ed	excesso diastereomérico
ee	excesso enantiomérico
J	constante de acoplamento (Hz)
LiBEt₃H	triethylboroidreto de lítio
m	múltiplo
MCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
MsCl	cloreto de mesila
NaHMDS	hexametildissilazana
NBS	N-bromosuccinimida
OTMS	grupo trimetilsilanoxila
PCC	clorocromato de piridínio

Ph	grupo fenila
Py	piridina
q	quarteto
η	rendimento
sl	singleto largo
t	triplete
t.a	temperatura ambiente
td	triplete duplo
TEA	triethylamina
TEBAC	cloreto de trietilbenzilamônio
TESCI	triethylclorosilano
	THF tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSCI	cloreto de trimetilsilila
Tol	grupo tolila
Ts	grupo toсила

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 – OBJETIVOS DO TRABALHO E INTRODUÇÃO.....	17
1.1. Objetivos.....	17
1.2. Introdução.....	20
 CAPÍTULO 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE AS ROTAS SINTÉTICAS DE PREPARAÇÃO DO (R)-BACLOFEN.....	 23
 CAPÍTULO 3 – ESTUDO DAS REAÇÕES DE MICHAEL SOB CONDIÇÕES DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE ASSIMÉTRICA.....	 51
3.1. Revisão bibliográfica.....	51
3.2. Apresentação e discussão dos resultados.....	73
 CAPÍTULO 4 – ESTUDO DE REAÇÕES DE MICHAEL EMPREGANDO COMPLEXOS DE NIQUEL DERIVADOS DA GLICINA.....	 97
4.1. Revisão bibliográfica.....	97
4.2. Apresentação e discussão dos resultados.....	118
 CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES.....	 134
 CAPÍTULO 6 – PARTE EXPERIMENTAL.....	 138
6.1. Instrumentos.....	138
6.2. Solventes e reagentes.....	138
6.3. Preparação dos reagentes não comerciais.....	140

6.3.1	Preparação dos Catalisadores de transferência de fase quirais.....	140
6.3.1.1.	Brometo de O(9)-benzil-N-9-antracenilmetilcinchonidínio 29e	140
6.3.1.1.1.	Preparação do cloreto de N-9-antracenilmetilcinchonidínio 29c	140
6.3.1.1.2.	Preparação do brometo de (O)-9-benzil-N-9-antracenilmetilcinchonidínio 29e	141
6.3.1.2.	Brometo de O(9)-alil-N-9-3,5-di-tert-butil-4-metóxibenzilcinchonidínio 29i	142
6.3.1.2.1.	Preparação do brometo de N-4-metóxi-3,5-di-tert-butilbenzilcinchonidínio 29h	142
6.3.1.2.2	Preparação do Brometo de O(9)-alil-N-9-3,5-di-tert-butil-4-metóxibenzilcinchonidínio 29i	143
6.3.1.3.	Procedimento geral para a preparação dos catalisadores derivados da (-) N-metilefedrina.....	144
6.3.1.3.1.	Brometo de (-)-N-4-metoxibenzil-N-metilefedrínio 28a	144
6.3.1.3.2.	Brometo de (-)-N- α -naftil-N-metilefedrínio 28b	145
6.3.1.3.3.	Brometo de (-)-N- β -naftil-N-metilefedrínio 28c	146
6.3.1.3.4.	Brometo de (-)-N-4-metóxi-3,5-di-tert-butilbenzil-N-metilefedrínio 28d	147
6.3.1.4.	Preparação do 1-(Bromometil)naftaleno.....	148
6.3.1.5.	Preparação do 2-(Bromometil)naftaleno.....	148
6.3.1.6	Preparação do éter 4-metóxi-3,5-di-tert-butil tolueno.....	149
6.3.1.7.	Preparação do brometo de 4-metóxi-3,5-di-tert-butilbenzila.....	149
6.3.2.	Preparação dos reagentes de partida das reações efetuadas em condições de Catálise por transferência de fase.....	150
6.3.2.1.	Preparação do cloreto de cinamoíla.....	150
6.3.2.2.	Preparação do tiocinamato de metila 38a	151

6.3.2.3. Preparação do tiocinamato de fenila 38b.....	152
6.3.2.4. Preparação do cinamato de mentila 59.....	153
6.2.2.5. Preparação do N-acetamidomalonato de dibenzila.....	154
6.3.3. Reações de Michael efetuadas em condições de catálise por transferência de fase.....	155
6.3.3.1 Reação de Michael entre N-acetamidomalonato de dietila e chalcona	155
6.3.3.2 Reação de Michael entre N-acetamidomalonato de dibenzila e chalcona	156
6.3.3.3. Tentativa de reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dietila e cinamato de mentila.....	157
6.3.3.4 Reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dietila e tiocinamato de metila 38a.....	158
6.3.3.5. Reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dietila e tiocinamato de fenila 38b.....	159
6.3.4. Procedimento para a preparação dos materiais de partida para as adições de Michael utilizando complexos de Ni (II), derivados da glicina.....	160
6.3.4.1. Preparação do complexo de Ni (II) aquiral 42.....	160
6.3.4.1.1. Preparação do ligante PAAP (amida formada pela reação do ácido picolínico e 2-aminoacetofenona) 52.....	160
6.3.4.1.2. Preparação do complexo aquiral de Ni(II) 42.....	161
6.3.4.2. Preparação do complexo de Ni(II) quiral 45.....	162
6.3.4.2.1. Preparação da BP (N-benzilprolina).....	162
6.3.4.2.2. Preparação do BPB (amida formada pela reação da N-benzilprolina e 2-aminobenzofenona) 61.....	163

6.3.4.2.3. Preparação do complexo de Ni(II) quiral 45.....	164
6.3.4.3. Preparação da N-(<i>E</i>-4-clorocinamoil)pirrolidin-2-ona 57.....	165
6.3.4.4. Preparação do (S) piroglutamato de metila.....	166
6.3.4.5. Preparação do (S) N-(<i>E</i>-4-clorocinamoil)piroglutamato de metila 58.....	167
6.3.5. Procedimento geral para a reação de Michael utilizando complexos de Ni(II) derivados da glicina e os aceptores 57-59.....	168
6.3.5.1. Obtenção do aduto de Michael para o par 42/57.....	169
6.3.5.2. Obtenção do aduto de Michael para o par 42/58.....	169
6.3.5.3. Obtenção do aduto de Michael para o par 45/58.....	170
6.3.5.4. Obtenção do aduto de Michael para o par 42/59.....	171
6.3.5.5. Procedimento para decomposição dos adutos de Michael formados pelos complexos de Ni(II) derivados da glicina e os vários aceptores, visando a formação do ácido (2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico 60.....	172
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174
ESPECTROS SELECIONADOS.....	178
SÚMULA CURRICULAR.....	258

CAPÍTULO 1

OBJETIVOS DO TRABALHO E INTRODUÇÃO

1.1. Objetivos

A força motriz para o desenvolvimento de vários processos envolvendo síntese assimétrica tem sido o forte crescimento do mercado de fármacos quirais. Assim, por exemplo, as vendas mundiais de fármacos enantiopuros atingiam, em 1993, a casa dos 35 bilhões de dólares, um significativo aumento deste total (27%) foi registrado no ano de 1994^{1,2}. Este crescimento tem sua causa central no reconhecimento de que a utilização de fármacos na sua forma enantiopura evita efeitos colaterais característicos do racemado e maximiza sua eficácia. Um exemplo deste último aspecto é o do (*S*)-(+)-Ibuprofen, medicamento anti-inflamatório, que atinge concentrações terapêuticas no sangue em 12 minutos, enquanto que, para o racemado, são necessários 30 minutos².

O objetivo central do trabalho, que constitui a presente Tese, é o desenvolvimento de uma nova rota sintética para a obtenção do fármaco quiral (*R*)-baclofen **1** (**Figura 1**), largamente utilizado no tratamento de disfunções neurológicas. Idealmente, tal rota sintética deveria conduzir ao fármaco com alta pureza óptica e rendimento global economicamente aceitável.

FIGURA 1. O fármaco (*R*)-baclofen.

Três estratégias são comuns na síntese de um composto opticamente ativo³, quais sejam:

- (i) Transformação de precursores quirais, em geral substâncias naturais, tais como α -aminoácidos, α -hidroxiácidos, etc.
- (ii) Separação de racemados através de resolução clássica, cristalização direta ou resolução cinética utilizando enzimas.
- (iii) Síntese assimétrica não catalítica ou catalisada por enzimas, complexos metálicos quirais ou substâncias quirais de menor peso molecular e com características específicas.

Nesta última categoria, tem se destacado o uso de catalisadores de transferência de fase quirais e o de complexos metálicos quirais. A seguir, será apresentada a rota sintética, inicialmente por nós proposta, para o (*R*)-baclofen e que se inicia por uma etapa-chave a ser efetuada em condições de catálise de transferência de fase assimétrica (**Esquema 1**).

Esquema 1

(a) KOH catalítico, catalisador de transferência de fase quiral (6% em mol); (b) NaCl , água , DMSO , aquecimento; (c) NaOH , THF aquoso; (d) N-metilmorfolina , cloroformiato de iso-butila , N-hidróxi-2-tiopiridona , TEA , THF , -15 °C , luz; (e) 3,0 F/mol, $i = 275 \text{ mA/cm}^2$, Et₃N , MeOH; (f) DMF , H⁺; (g) HCl 6 mol/L, refluxo.

A primeira etapa da rota planejada (**Esquema 1**) consiste em efetuar a adição de Michael assimétrica do N-acetamidomalonato de dietila ao tiocinamato **2**, utilizando-se catalisadores quirais enantiopuros. Esta etapa deveria conduzir à 5-dicarbetoí-pirrolidin-2-ona **3**, com predominância do estereoisômero desejado (*R*). Para a etapa de mono-descarbetoxilação, sugeriu-se o emprego de metodologias clássicas que utilizam meio neutro⁴. A transformação do N-acilpiroglutamato de etila **4** na N-acil-2-pirrolidinona **5** poderia ser efetuada em duas etapas, quais sejam: (i) hidrólise básica seletiva do grupo éster a ser efetuada, segundo precedente de literatura⁵ pelo tratamento com hidróxido de sódio em THF aquoso, (ii) oxidação de Barton, conduzindo diretamente ao composto **6** ou, alternativamente, por α -metoxilação anódica⁶, conduzindo ao α -metóxi- derivado **7**, seguida de redução catódica em meio ácido. Neste processo catódico, inédito na literatura, espera-se conseguir a redução “*in situ*” do sal de imínio gerado pela eliminação, em meio ácido, do grupo metoxila.

Uma vez preparada a pirrolidinona **6**, sua transformação no fármaco baclofen acha-se bem documentada⁷.

1.2. Introdução

A presente Tese foi dividida em seis capítulos, sendo o segundo deles dedicado ao relato de algumas rotas sintéticas visando a obtenção do fármaco (*R*)-baclofen. O terceiro capítulo detalha o estudo das reações de Michael em ambiente de catálise de transferência de fase, sendo subdividido em uma revisão bibliográfica e na apresentação e discussão de nossos resultados. O quarto capítulo, apresentado

segundo a mesma estrutura, refere-se à investigação de reações de Michael empregando complexos de níquel derivados da glicina. O quinto capítulo é constituído pela parte experimental do trabalho e o último capítulo é aquele em que são apresentadas as conclusões.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE AS ROTAS SINTÉTICAS DE PREPARAÇÃO DO (*R*)-BACLOFEN

O ácido α -amino- γ -(*p*-clorofenil)butírico (Baclofen), um análogo lipofílico do ácido γ -aminobutírico (GABA), é comercializado em sua forma racêmica como medicamento para o controle de espasmos e rigidez muscular, provocados por esclerose múltipla ou neuropatias pós-traumáticas. Estudos recentes têm também evidenciado sua potencial aplicabilidade no controle da dependência química a psico-estimulantes^{8,9}. O efeito terapêutico do baclofen é estereoespecífico, já que o isômero *R*(-) é cerca de 100 vezes mais ativo do que seu enantiômero^{10,11}. Este fato é responsável por um considerável esforço para a obtenção do isômero mais ativo, quer seja através de resolução da mistura racêmica¹¹ ou através de várias sínteses estereosseletivas^{12-15,16b-34,17-19-25}, incluindo algumas bio-mediadas^{12-14,18}.

O primeiro relato de biocatálise para a síntese do (*R*)-baclofen (**1**) se deve a Chênevert e Desjardins^{12a}, tendo como etapa-chave a hidrólise, mediada por α -quimotripsina, do 3-(4-clorofenil)glutarato de dimetila. Assim, após a reação de Michael do ácido *p*-clorocinâmico *trans* com malonato de dietila, seguida de descarboxilação, foi efetuada a hidrólise enantiosseletiva em meio aquoso, resultando o mono-ácido **8** que, após duas etapas clássicas, foi transformado no cloridrato do α -amino-ácido desejado (**Esquema 2**).

ESQUEMA 2

(a) MeOH/resina H^+ , 95%; (b) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2/\text{MeONa}/\text{MeOH}$, 85%; (c) NaCl/DMSO , 79%; (d) α -quimotripsina, tampão de fosfato pH = 7,7/Triton-X, 85%, ee > 98%; (e) (i) $\text{ClCO}_2\text{Et}/\text{Et}_3\text{N}/\text{acetona}$, (ii) $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{O}$, acetona, (iii) tolueno/ Δ ; (f) $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, 30% (e + f).

Em uma abordagem enzimática alternativa, os mesmos autores^{12b} prepararam o cloridrato do (R)-baclofen a partir do 2-(4-clorofenil)-1,3-propanodiol, que foi acetilado com anidrido acético em presença de uma lipase (PPL). Após várias etapas, o mono-éster **9** foi transformado no cloridrato do (R)-baclofen, em rendimento global comparável ao da rota anterior (**Esquema 3**).

ESQUEMA 3

(a) PPL/Ac₂O/celite/benzeno, 93% ; (b) MsCl/Et₃N/éter 93%; (c) KCN/DMSO, 84%; (d) NaOH 0,1 M/THF/MeOH, 77%; (e) MsCl/Et₃N/THF, 91%; (f) NaN₃/DMF, 82%; (g) PPh₃, H₂O/THF; (h) HCl/H₂O, 46% (g + h).

Mais recentemente, Felluga et al.^{12c} trataram, com α -quimotripsina, um nitroéster, obtido pela adição de nitrometano ao p-clorocinamato de metila. Este éster, resolvido enzimaticamente, foi sucessivamente transformado no ácido correspondente e, por redução, no fármaco (R)-baclofen (**Esquema 4**).

ESQUEMA 4

(a) CH_3NO_2 (5 equiv.), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,2 equiv.), t.a., 8 h; (b) 1,0 g de substrato, 0,1 g de enzima, pH = 7,4, t.a.; (c) HOAc/HCl , $\square$; (d) Ni de Raney, EtOH, 1 atm., t.a..

A hidrólise bio-enantiosseletiva, desta feita de uma nitrila, foi utilizada por Wang e Zhao¹³ em uma rota sintética de apenas 3 passos, para a síntese do (R)-baclofen. (Esquema 5).

ESQUEMA 5

(a) (i) Células de *Rhodococcus* sp AJ270, tampão de fosfato (pH = 7,0), 30°C, (ii) NaOH 2N (pH = 12), (iii) HCl 2N (pH = 2), 44%, ee = 99%; (b) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, 77%; (c) $\text{OsO}_4/\text{Jones}$, 53%.

Cabe ressaltar que a obtenção da amida **10** só foi bem sucedida quando a reação enzimática foi realizada em alta diluição (10 mmol/L) e longo tempo (6 dias), o que representa uma limitação à aplicação desta metodologia pelo setor produtivo.

Em outra síntese bio-mediada, Mazzini et al.¹⁴ prepararam (R)-baclofen por uma de rota composta de 7 etapas, com rendimento global de 14%, na escala de gramas. A etapa-chave desta síntese foi a obtenção da lactona enantiomericamente pura **12**, pela oxidação de Bayer-Villiger da ciclobutanona **11**, na presença de microorganismo (**Esquema 6**).

ESQUEMA 6

(a) (i) $\text{Cl}_3\text{CCOCl}/\text{éter}/\text{POCl}_3$, Δ , (ii) $\text{Zn}/\text{AcOH}/\Delta$, 65%; (b) cultura de *C. echinulata*, 31%, ee > 99%; (c) $\text{MeSiI}/\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 95%; (d) NaN_3/DMF , Δ , 95%; (e) (i) NaOH 2N, (ii) HCl conc. 95%; (f) (i) H_2 (1 atm), $\text{Pd}/\text{C}/\text{éter}/\text{EtOH}$, (ii) HCl (g), 80%.

Os precursores sintéticos **11** e **12** foram também empregados em rotas sintéticas não enzimáticas^{15,17}. Assim, Schoenfelder et al.¹⁵, empregando o protocolo de enolato quiral introduzido por Evans, prepararam o intermediário (*R*)-**12** que, após uma série de transformações, resultou no (*R*)-baclofen em rendimento global de 16% (Esquema 7).

ESQUEMA 7

- (a) (i) $\text{ClCO}^t\text{Bu}/\text{Et}_3\text{N}$, (ii) oxazolidona litiada/THF, -78°C , 65%;
 (b) $\text{NaHMDS}/\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$, -78°C , 82%; e.d > 95%; (c) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{LiOH}$, 78%; (d) (i) $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$,
 (ii) tolueno, CSA, Δ , 75%; (e) HBr/EtOH , 88%; (f) NaN_3/DMSO , 95%;
 (g) (i) $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, (ii) DMAP/tolueno, Δ , 86%; (h) HCl , 6N, Δ , 71%.

Quanto à obtenção da lactona (*R*)-**12**, merece citação uma metodologia alternativa^{16a}, baseada na resolução paralela e catalítica do anidrido succínico racêmico. Desta forma, o mesmo intermediário pôde ser obtido em apenas 2 passos sintéticos, em 44% e 96% de excesso enantiomérico (e.e.), a partir do anidrido racêmico (**Esquema 8**).

ESQUEMA 8

(a) (DHQD)₂AQN (15 mol %)/CF₃CH₂OH (excesso)/éter, -24°C; (b) (i) LiEt₃H, (ii) HCl

ESQUEMA 10

(a) (i) Zn/Cu/ $\text{POCl}_3/\text{Cl}_3\text{CCOCl}$, éter, 91%; (ii) Zn/HOAc, t.a., 92%; (b) (S,S')- α , α' -dimetildibenzilamideto de lítio/THF/TESECl, -100°C , 70%; (c) (i) $\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , 40', (ii) MeS, $-78^\circ\text{C} \rightarrow$ t.a., (iii) $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{OAc}$, (iv) HCl, 6N, 100°C , 70%.

As mesmas etapas finais, quais sejam a ozonólise de um substrato olefínico e subsequente aminação redutiva do ozonídeo resultante (c, i, iii), haviam sido anteriormente empregadas por Brenna et al.¹⁸, na obtenção do fármaco **1**, a partir de uma cetona α,β -insaturada, com rendimento global de 14%. Neste processo sintético, um álcool alílico **13**, enantiomericamente puro, foi obtido através de resolução bioenzimática e, subsequente, transformado em um éster etílico **14**, via rearranjo de tipo Claisen, com retenção total de configuração (Esquema 11).

ESQUEMA 11

(a) NaOH aq. (30%), 70%; (b) $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10°C , 88%; (c) PPL/ $t\text{BuOCH}_3$ /,

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, 41%, ee > 99%; (d) $\text{MeC}(\text{OEt})_3/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (cat.), 75%,

ee > 99%; (e) (i) $\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, (ii) NH_4OAc , (iii) NaCNBH_3 ; (f) (i) NaOH 2N,

(ii) HCl; (g) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 73% (e + f).

Dentre os processos sintéticos para a síntese do (R)-baclofen, uma vertente interessante¹⁹ é a que se baseia na transformação multi-etapas do aminoácido *trans*-4-hidróxi-prolina, disponível comercialmente, em uma pirrolidinona **15** precursora do (R)-baclofen (Esquema 12).

ESQUEMA 12

(a) (i) $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$, (ii) $\text{PhCOCl}/\text{NaCO}_3$ aq./ 0°C , 92%; (b) $\text{COCl}_2/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$ (oxidação de Swern), 94%; (c) $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{MgCl}/\text{CeCl}_3/\text{éter}$, t.a., 78%; (d) $\text{SOCl}_2/\text{py.}$ $-40^\circ\text{C} \rightarrow$ t.a., 79%; (e) (i) H_2/PtO_2 (1 atm)/ MeOH , 84%, (ii) HCl 6N/ AcOH , 110°C , 83%; (f) (i) Δ em ciclohexanol/cicloexenona, (ii) $\text{Boc}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{dioxano}$, 98%; (g) RuO_4 (cat.)/ $\text{NaIO}_4/\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$, 51%; (h) HCl 6N, Δ , 100%.

Nesta rota sintética, o passo de hidrogenação das olefinas isoméricas **15** mostrou-se estereosseletivo, com formação do diastereoisômero *cis* como produto largamente predominante. A oxidação subsequente produziu duas pirrolidinonas isoméricas **16** e **17** na relação 60:40, uma das quais foi submetida a abertura em meio ácido, resultando no fármaco desejado.

Uma síntese enantiosseletiva catalítica não enzimática do (*R*)-baclofen se deve a Anada e Hashimoto²⁰, em que o emprego de um catalisador quiral de Rh promoveu a inserção intramolecular, régio- e estereosseletiva, de um grupo C-H em uma diazoacetamida convenientemente substituída (**Esquema 13**).

ESQUEMA 13

(a) (i) 4-FC₆H₄NO₂/K₂CO₃/EtOH 95%, (ii) MeO₂CCH₂COCl/Et₃N, CH₂Cl₂ 96%, (iii) *p*-acetamidossulfonilazida/DBU/MeCN, 95%; (b) Rh₂(S-PTTL)₄ (2 mol%)/CH₂Cl₂, t.a., 83%; (c) NaCl/H₂O/DMSO, Δ, 96%; (d) Fe, AcOH, Δ, 97%; (e) CAN/MeCN/H₂O 0°C, 81%; (f) recristalização 79% (ee > 99%), (g) HCl, 6N, Δ, 74%.

Posteriormente, uma nova síntese em que a etapa de indução assimétrica é catalítica, foi apresentada por Corey e Zhang²¹. A utilização de um sal quaternário, derivado de um alcalóide da cinchona, promoveu a adição de Michael de nitrometano a uma chalcona 4-cloro-substituída, com ee de 70%, e que foi amplificado a 95% por recristalização do aduto. Transformações sequenciais conduziram ao (*R*)-baclofen, em um total de quatro etapas sintéticas (**Esquema 14**).

ESQUEMA 14

(a) CsF/tolueno/ -40°C O(9)-benzil-N-9-metilantracenicinchonínio (10 mol %), -40°C , 89%, ee = 70%; **(b)** MCPBA/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}/\Delta$, 90%; **(c)** $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, t.a., 65%; **(d)** HCl 5N, Δ .

Outra rota sintética, que também envolve a adição conjugada de nitrometano, foi desenvolvida por Baldoli et al.²². Neste caso, o composto α,β -insaturado é o 4-cloro-2-trimetilsililcinamato de etila, na forma de seu complexo de tricarbonilcromo, enantiomericamente puro **18** (**Esquema 15**).

ESQUEMA 15

(a) (EtO)₂OPCH₂CO₂Et/Me₃Si)₂NLi/THF, t.a., 88%; (b) MeNO₂/K₂CO₃/TEBAC t.a., 92%; (c) Bu₄NF/CH₂Cl₂, t.a., 85%; (d) hv/ar/CH₂Cl₂, t.a., 95%; (e) H₂ (4 atm), Ni-Raney/EtOH, 61%; (f) HCl 6N, Δ.

Ainda utilizando organometálicos de cromo, o mesmo grupo de pesquisa²³ apresentou uma síntese alternativa para o (*R*)-baclofen, desta feita envolvendo a adição conjugada de um complexo de aminocarbeno ao 4-cloronitroestireno (Esquema 16).

ESQUEMA 16

(a) (i) BuLi/THF, -78°C, (ii) 4-cloronitroestireno, 90% e.d. = 76% (77% de um dos diastereoisômeros isolado); (b) CAN/acetona, t.a., 90%; (c) H₂ (5 atm)/Ni-Raney, 95%; (d) HCl, 6N, Δ, 97%.

Cabe ressaltar que, embora as duas últimas rotas sintéticas apresentem bons rendimentos globais a partir de organometálicos de cromo, a preparação destes materiais envolve a utilização do reagente hexacarbonilcromo, de elevada toxicidade. Além disso, na primeira das sínteses citadas, a resolução do organometálico **18** é uma etapa limitante em termos de rendimento e de pouca eficiência em termos de economia atômica. Por outro lado, a segunda síntese, embora possibilite boa recuperação do auxiliar quiral (preparado em 5 etapas), não elimina a geração de resíduos poluentes ricos em cromo.

Outra síntese, cujo passo estereosseletivo é uma adição conjugada e que também utiliza reagente organometálico, é a desenvolvida por Herdeis et al²⁴. Embora composta de várias etapas, esta metodologia apresenta a vantagem de conduzir ao (R)-baclofen a partir de matéria-prima facilmente acessível, qual seja o ácido (S)-glutâmico (**Esquema 17**).

ESQUEMA 17

(a) CuBr-SMe₂/4-ClC₆H₅MgBr/TMSCl/éter, -78°C, 66%; **(b)** (i) Et₃NHF/THF, 5 dias, t.a., (ii) RuCl₃ (cat.)/NaIO₄/MeCN/CCl₄, 80%; **(c)** N-metilmorfolina/cloroformato de i-butila/N-hidróxi-2-tiopiridona/tert-butilmercaptana/hv (oxidação de Barton), 64%, **(d)** HCl, 6N, Δ, 40% ou LiOH/H₂O, 87%.

Merece citação uma rota sintética em que foi utilizada a adição de cianeto a uma oxazolina α,β -insaturada **20**²⁵. Nela, o aceptor de Michael, contendo o auxiliar quiral, foi facilmente preparado a partir de (*R*)-fenilglicinol e do cloreto de 4-clorocinamoila (**Esquema 18**).

ESQUEMA 18

(a) Na_2CO_3 (aq.)/ CH_2Cl_2 , 100%; (b) POCl_3 /tolueno, 87%; (c) $\text{AlEt}_2\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /tolueno, $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 39%; (d) $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 80%; (e) (i) NaOH 2N/ EtOH , Δ , (ii) HCl 6N, 96%.

No entanto, embora composta de poucas etapas sintéticas, esta metodologia apresentou baixo rendimento e estereosseletividade apenas moderada na etapa-chave de hidrocianação.

Em 2003, Becht et al.²⁶ relataram a síntese do (R)-baclofen pela adição conjugada assimétrica do ácido 4-clorofenilborônico a um aminoéster α,β -insaturado **21**, sob catálise de um organometálico de ródio (**Esquema 19**).

ESQUEMA 19

- (a) Rh (acac) (C₂H₄)₂, BINAP, Cs₂CO₃, dioxano/H₂O, Cl-C₆H₄-B(OH)₂ (5 eq.)
 (b) (i) NaOH, 2N, t.a.; (ii) HCl, Et₂O, t.a.

Outra rota sintética²⁷ que se baseia na reação de um éster α,β -insaturado com um ácido borônico é a apresentada no esquema **20** e cujo passo assimétrico consiste na ciclização redutiva do γ -azidoéster **22**. Esta reação foi efetuada em presença de CoCl₂ e de um ligante quiral, resultando na γ -lactama precursora do (R)-baclofen, em 46% de rendimento global e 89% de excesso enantiomérico (**Esquema 20**).

ESQUEMA 20

(a) Pd (OAc)₂ (1 mol %), Na₂CO₃, O₂ (1 atm), DMF, 50°C; **(b)** NBS, AIBN (1 % em mol), CCl₄, 80°C; **(c)** NaN₃ (3 equiv.), EtOH, H₂O (1:1), 50°C; **(d)** CoCl₂ (1% em mol); **(e)** NaBH₄, DMF/EtOH (1:1), ligante (1,1 % em mol).

Em 2004, Okino et al.²⁸ sintetizaram uma série de catalisadores derivados da tiouréia, um dos quais mostrou-se muito efetivo para a adição conjugada assimétrica de malonato de dietila ao 4-cloronitroestireno. Este aduto **23** foi subseqüentemente transformado, após algumas etapas clássicas, no (R)-baclofen, em cerca de 20% de rendimento global e 94% de excesso enantiométrico (**Esquema 21**).

ESQUEMA 21

(a) MeNO_2 , NaOMe , MeOH , t.a.; (b) MsCl , TEA , THF , t.a.; (c) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, catalisador, toluene, t.a.; (d) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH , t.a.; (e) NaOH , EtOH , t.a.; (f) tolueno, Δ ; (g) $\text{HCl} \cdot 6\text{N}$, Δ .

$\text{Ar} = 3,5 - (\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$; $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_4$

O (R)-baclofen foi obtido com 85% de e.e. e 14% de rendimento global por uma rota sintética de 8 passos²⁹, o primeiro dos quais, embora consistiu na transformação de um cinamato de etila, produz um composto di-hidroxilado e não um produto de adição conjugada, como nos casos imediatamente anteriores. (Esquema 22).

ESQUEMA 22

(a) OsO₄ (catalítico), (DHQ)₂-PHAL, K₃Fe(CN)₆, MeSO₂NH₂, K₂CO₃, ^tBuOH/H₂O (1:1), 0-25°C; (b) SOCl₂, TEA, CH₂Cl₂, 0°C; (c) (i) RuCl₃·3H₂O (catalítico), NaIO₄, MeCN/H₂O, 0°C; (ii) LiBr, THF, 25°C, (iii) H₂SO₄ (20%), Et₂O, 25°C; (d) Bu₃SnH, AIBN, benzeno, 80°C; (e) PBr₃, piridina, Et₂O, -20-0°C; (f) NaCN, DMF, 70°C; (g) NiCl₂·6H₂O, NaBH₄, MeOH, 25°C; (h) HCl, 6N, Δ.

(DHQ)₂-PHAL = diéter da (1,4-ftalazinediil)hidroquinina

Em outro processo de catálise heterogênea³⁰, o (R)-baclofen foi preparado em 22% de rendimento a partir do composto éster α,β -insaturado **24**. O passo-chave nesta rota sintética consistiu de uma alquilação assimétrica deste alilcarbonato, promovida por um complexo quiral de molibdênio, suportado em uma resina (Esquema 23).

ESQUEMA 23

(a) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, ligante, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$, THF, microondas; (b) DMSO/ H_2O / NaCl , 200°C , 20'; (c) (i) O_3 , -78°C , (ii) NH_4OAc , NaBH_3CN , t.a., (iii) NaOH , t.a., (iv) HCl (aq.).

A alquilação alílica assimétrica de outro alilcarbonato, desta feita diarílico, empregando nitrometano e o catalisador Pd-DIAPHOX, é a etapa central da rota sintética desenvolvida por Nemoto et al.³¹, em 2006, e que permitiu obter o (R)-baclofen, com pureza óptica superior a 92% (**Esquema 24**).

ESQUEMA 24

(a) Pd-DIAPHOX, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (3 equiv.), i -Pr₂NEt (50 mol %), MeNO₂, t.a.;

(b) (i) Sml₂, THF, MeOH, 0°C, **(ii)** (Boc)₂O, TEA, MeOH, t.a.;

(e) (i) HBF₄, H₂O, CH₃CN, 0°C-t.a., **(ii)** PCC, celite, CH₂Cl₂, t.a.; **(f)** HCl (aq.), Δ.

Por uma rota sintética composta de apenas 4 etapas³², o (R)-baclofen pôde ser obtido, em 26% de rendimento global e 90% de excesso enantiomérico. A etapa

de indução assimétrica consistiu na hidrogenação catalítica do β -cetoéster **25**, utilizando como catalisador quiral o Ru(II)-(S)-BINAP (**Esquema 25**).

ESQUEMA 25

(a) PCC, CH_2Cl_2 , 25°C , 3h; (b) Ru(II)-(S)-BINAP, MeOH, H_2 (800psi); (c) PBr_3 , piridina, Et_2O , -20 - 0°C , 53h; (d) NaCN, DMF, 70°C , 18h; (e) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH, 25°C ; (f) HCl 6N, Δ

O uso de um auxiliar quiral para a obtenção de ambos os enantiômeros do baclofen foi a metodologia empregada por Cams et al.³³ (**Esquema 26**). Aqueles autores compararam os resultados obtidos em duas rotas alternativas, ambas conduzindo a uma mistura de nitroésteres contendo em sua estrutura o auxiliar quiral (*R*) ou (*S*)-N-fenilpantolactama. A primeira destas rotas se inicia pela adição conjugada de nitrometano a um éster metílico α,β -insaturado, enquanto que, na segunda rota, esta adição é efetuada sobre um éster α,β -insaturado esterificado com a (*R*)-N-fenilpantolactama. Ambas as rotas conduzem a misturas dos dois nitroésteres diastereoméricos que, uma vez isolados, foram transformados, cada um,

em um dos enantiômeros do baclofen, em baixo rendimento global (ca. 15%), mas com e.e. > 99%.

ESQUEMA 26

(a) MeOH/SOCl₂; (b) MeNO₂, K₂CO₃; (c) HCl 2M, HOAc; (d) (R) ou (S)-pantolactama/DCC, DMAP, CH₂Cl₂; (e) CH₃NO₂, CsF; (f) NiCl₂, NaBH₄, MeOH; (g) LiOH.H₂O, THF/H₂O; (h) (i) H₂, Ni de Raney, (ii) HCl 2N.

Também fazendo uso de um auxiliar quiral, removível ao longo da síntese, Armstrong et al.³⁴ obtiveram o (R)-baclofen com 99% de excesso enantiomérico, após 3 etapas sintéticas, a partir de uma oxazolidona α,β -insaturada, cuja hidrocianação conduziu ao diastereoisômero precursor do (S)-baclofen em 62% de rendimento. Transformações clássicas, a partir deste intermediário, conduziram ao fármaco de configuração S com rendimento global de 30% a partir de **26** (Esquema 27).

ESQUEMA 27

(a) cianoidrina da acetona (equiv.), $\text{Sm}(\text{Oi-Pr})_3$ (10 mol %), tolueno, t.a.; (b) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH, t.a.; (c) HCl (aq.) Δ .

Estes dois últimos exemplos, datados de 2004 e 2006, respectivamente, demonstram que, embora um dos doze princípios da Química sustentável³⁵ recomenda que se evitem derivatizações, tal recurso ainda é bastante utilizado em síntese assimétrica, já que produz bons resultados em termos de pureza enantiomérica de produto e em função da possibilidade de reciclagem do auxiliar quiral utilizado. Da mesma forma, são freqüentes as rotas sintéticas em que são utilizados catalisadores organometálicos, embora já haja rotas propostas utilizando reações organocatalisadas, em que se evita o uso de complexos metálicos.

O quadro abaixo apresenta, de forma resumida, a frequência com que cada metodologia sintética tem sido empregada para a síntese do (*R*)-baclofen:

<i>Tipo de metodologia</i>	%
Biocatálise	24
Derivatização (auxiliar quiral)	16
Desprotonação assimétrica (base quiral)	4
Catálise por organometálicos	40
Organocatálise	8
Substrato de partida enantiomericamente puro (aminoácidos)	8

CAPÍTULO 3

ESTUDO DE REAÇÕES DE MICHAEL SOB CONDIÇÕES DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE ASSIMÉTRICA

3.1. Revisão bibliográfica

3.1.1. A Catálise de Transferência de Fase (CTF)

O termo catálise de transferência de fase (**CTF**) foi utilizado pela primeira vez por C.M. Starks³⁶, em 1971, e se refere a uma metodologia sintética em que reagentes dissolvidos, cada um em uma de duas fases imiscíveis, são postos em contato por um catalisador (Q^+X^-), usualmente um sal de tetra-alquilamônio. Como resultado, reações extremamente lentas são aceleradas, ocorrendo em uma escala de tempo compatível com a síntese orgânica.

Um esquema simplificado do processo descrito acima, e exemplificado para uma reação de substituição nucleofílica, é:

Esquema 28

em que X^- = grupo abandonador e Y^- = reagente nucleofílico

Q^+ = cátion do catalisador

Como exemplo, pode ser citada a reação:

em que $X^- = Cl^-$; $Y^- = CN^-$ e $Q^+ = Bu_3P^+(CH_2)_{15}CH_3$

Algumas vantagens da CTF, com relação ao meio homogêneo são³⁷:

- Aumento da reatividade do reagente aniônico (Y^-), pela sua associação a Q^+ que, sendo volumoso, propicia boa separação de cargas no novo par-iônico formado (Q^+Y^-). Este par iônico será transportado para a fase orgânica com um mínimo de hidratação. Reagentes insolúveis em meio orgânico, como é o caso do cianeto de sódio, são transformados em outros solúveis, como é o caso do cianeto de tetra-alquilamônio.
- Aumento da seletividade, devido ao transporte controlado do reagente para a fase em que ocorrerá a reação.
- Fácil separação do reagente não aproveitado e de sub-produtos menos solúveis em fase orgânica, como é o caso de cloreto de sódio, na reação citada como exemplo. Esta fácil separação se deve à natureza bifásica do sistema. O isolamento do produto também é facilitado, bastando, freqüentemente, a rápida passagem da fase orgânica por uma coluna filtrante de sílica, com o objetivo de eliminar traços de catalisador.
- Emprego de sais de ônio como catalisadores, que são usualmente baratos, sobretudo quando comparados a catalisadores organometálicos.
- Menor quantidade de solvente orgânico a ser empregada.
- Condições reacionais mais brandas e os procedimentos experimentais bastante simples.

A importância da catálise de transferência de fase, enquanto metodologia sintética, tem sido demonstrada pelo grande número de reações, classicamente efetuadas pelo uso de bases fortes e pirofóricas e solventes rigorosamente anidros, e que passaram a ser realizadas em condições de CTF. Tal alternativa tem sido de interesse, sobretudo no que tange a aspectos de custo e operacionalidade industrial.

As aplicações e o estudo dos aspectos mecanísticos e cinéticos da CTF têm sido objeto de inúmeras revisões e livros-texto³⁸⁻⁴⁴.

3.1.2. A Catálise de Transferência de Fase Assimétrica (CTFA)

O emprego de catalisadores de transferência de fase quirais é relativamente recente, tendo sido iniciado há cerca de 20 anos. Os catalisadores mais freqüentemente utilizados são sais quaternários de amônio que, possuindo centros estereogênicos definidos, são capazes de discriminação de faces estéreoisoméricas, conduzindo a produtos com excesso enantiométrico ou diastereomérico. Em especial, os sais derivados de alcalóides da cinchona ou da efedra têm conduzido a bons resultados, mormente quando a quaternização do átomo de nitrogênio é feita com grupos volumosos, como o metilantracenila ou o 3,5-di-tert-butil-4-metoxibenzila (**Figura 2**). A **CTFA**, assim como a busca de novos catalisadores, têm sido objeto de inúmeros trabalhos, incluindo importantes revisões^{37,45-47}.

FIGURA 2. Alguns sais de amônio derivados de alcalóides de efedra (**27** e **28**) ou cinchona (**29** e **30**), utilizados em CTF assimétrica. Ph = fenila; Bn = benzila
(29a) = sal de quinínio; **(29b)** = sal de cinchonidínio
(30a) = sal de quinidínio; **(30b)** = sal de cinchonínio

3.1.3 Reações de Michael por Catálise de Transferência de Fase Assimétrica (CTFA).

A adição de Michael é uma das mais importantes reações de formação de ligação C-C e sua versão assimétrica recebeu grande atenção na literatura química⁴⁸. De forma esquemática, as reações de Michael assimétricas podem ser divididas em dois grupos: **(i)** adição enantiosseletiva de doadores pró-quirais a aceptores e **(ii)** adição enantiosseletiva de doadores a aceptores pró-quirais⁴⁹ (**Figura 3**).

FIGURA 3. Exemplos de adição de Michael assimétrica.

Reações dos dois tipos citados têm sido efetuadas sob condições de CTFA. A seguir, apresentaremos alguns exemplos de tais reações, acrescidos do modelo mecanístico de indução de assimetria proposto para cada caso.

Um dos melhores resultados⁵⁰, utilizando um doador pró-quiral, foi obtido quando um derivado da indanona **31** foi feito reagir com a metilvinilcetona, em sistema bifásico e na presença de sais de alcalóides da cinchona (**Esquema 29**).

Esquema 29

Neste caso, a utilização dos catalisadores pseudo-enantioméricos, quais sejam o brometo de [p-(trifluorometil)benzil]-cinchonínio **30g** e o brometo de [p-(trifluorometil)benzil]-cinchonidínio **29g** (**Figura 4**), conduziu, preponderantemente, aos adutos enantioméricos, configuração *S* e *R*, respectivamente.

FIGURA 4. Catalisadores de transferência de fase trifluorometilados, derivados da cinchona.

O mecanismo de enantiosseleção, proposto neste caso, baseia-se na formação de um enolato quiral da indanona **31**, através de uma associação por três pontos com o catalisador. Assim, a formação de um par-iônico íntimo seria garantida por uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e o oxigênio do enolato, por uma interação do tipo π - π (anel aromático do enolato com o anel quinolínico do catalisador) e também por uma interação π -alquila (anel benzílico do catalisador – grupo n-propila do enolato (**Figura 5**).

FIGURA 5. Par-iônico íntimo catalisador/enolato de **31**.

As associações citadas confeririam ao par-iônico uma compactação rígida, que permitiria o acesso ao aceitador por uma única face do enolato da indanona **31**. Cabe ressaltar que o modelo mecanístico proposto é corroborado pela estereoquímica dos adutos obtidos.

A adição de Michael de outros doadores pró-quirais **32** e **33** à metilvinilcetona, na presença dos catalisadores **29g** e **30g**, conduziu a resultados igualmente satisfatórios⁵¹ (**Tabela 2**). No entanto, a estereoquímica dos produtos obtidos indicou que, neste caso, a interação π - π preferencial ocorre entre o anel aromático do doador e o anel trifluorometilado do catalisador, como representado na **Figura 4**.

TABELA 2. Resultados da adição de Michael de **32** e **33** à metilvinilcetona

Substrato	Catalisador	Temperatura (°C)	$\eta\%$	ee %
32	29g	-45	66	69(R)
32	29g	-45	70	73(S)
33	30g	-20	72	74(R)
33	30g	-20	84	85(S)

FIGURA 6. Pares-iônicos íntimos catalisador / enolato de **32**.

Um exemplo, em que foi utilizado um enolato da glicina, se deve a Shibuguchi et al⁵² que, em 2007, relataram os resultados obtidos em reações de adição da metilvinilcetona e de acrilatos a uma base de Schiff do glicinato de dibenzila, sob condições de **CTFA**. Os catalisadores utilizados foram sais de bis-amônio, derivados do ácido tartárico. Após um estudo detalhado, em que foram variados fatores tais como: catalisador, solvente, grupo alcoxila ou ariloxila da base de Schiff, foi possível estabelecer as melhores condições reacionais, que estão apresentadas no **esquema 30**.

Esquema 30

Catalisadores quirais

Para estas reações, os autores propuseram um estado de transição (**Figura 7**), em que um dos grupos benzila, ligado ao nitrogênio positivo do catalisador, recobriria uma das faces do enolato Z da imina, dirigindo a aproximação, ao eletrófilo, pela face oposta. Tal modelo justificaria a predominância do enantiômero de configuração S no produto da adição conjugada.

FIGURA 7. Modelo de estado de transição proposto para as reações do **esquema 30**.

A base de Schiff do glicinato de t-butila é o doador pró-quiral mais empregado em **CTFA**. Na tabela que se segue, estão apresentados trabalhos em que este doador foi empregado, mas nos quais não há a apresentação de qualquer modelo mecanístico que justifique a indução de assimetria observada.

Tabela 3. Reações de adição de Michael com iminas derivadas da glicina.

Tabela 3. Reações de adição de Michael com iminas derivadas da glicina.(continua)

Tabela 3. Reações de adição de Michael com iminas derivadas da glicina.(*continua*)

Tabela 3. Reações de adição de Michael com iminas derivadas da glicina.(*continua*)

No que tange a adições de Michael a aceptores pró-quirais, a maioria dos exemplos relatados na literatura química diz respeito a adições de diferentes nucleófilos à chalcona (benzalacetofenona). O mais antigo destes relatos se deve a Colonna et al⁶³, que efetuaram a adição de nitrometano à chalcona, em presença de KF e de um sal de tetralquilamônio quiral (**Esquema 31**).

Esquema 31

Embora o aduto fosse obtido em maior rendimento utilizando o cloreto de N-benzilquinidínio **30a**, seu valor de α_D , foi maior quando se utilizou o sal de efedrínio **28**, conformacionalmente mais livre.

Resultados análogos foram obtidos e relatados em uma série de artigos⁶⁴⁻⁶⁷ referentes à adição do N-acetamidomalonato de dietila à chalcona (**Esquema 32**).

Esquema 32

Assim, o aduto **35** foi obtido em rendimentos de 48 a 57% e excessos enantioméricos de 62 a 68% quando se utilizou o brometo de (+)-N-metil-benzilefedrínio

ou o (-)-N-metil-N-benzilefedrínio, respectivamente. Cabe ressaltar que o uso destes sais enantioméricos conduziu a adutos de configuração oposta. Além disso, o sal **30a**, derivado da cinchonidina conduziu ao aduto **35** em rendimento comparável, mas com menor excesso enantiomérico, comprovando a superioridade de catalisadores conformacionalmente móveis neste tipo de reação.

O modelo mecanístico, sugerido na época, está ilustrado na **Figura 8**, enfatizando a importância da ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e o grupo carbonila do aceptor. Assim, além de propiciar a ativação do aceptor, esta interação conferiria a necessária rigidez ao conjunto molecular assim formado. Desta forma, apenas uma das faces enantiotópicas da chalcona estaria disponível para a formação da ligação C-C com o doador.

Figura 8. Modelo de interação catalisador / aceptor proposto por Loupy et al⁶⁶

É interessante notar que, quando foram utilizados sais de efedrínio em que o grupo N-benzila era substituído em posição *para*- por grupos com diferente caráter eletrônico, foi observada uma correlação linear entre o *log ee* e os valores de σ de

*Hammett*⁶⁶. Este fato experimental foi considerado como evidência para a existência de uma interação π - π entre o grupo N-benzila do catalisador e um dos anéis aromáticos da chalcona, reforçando a validade do modelo proposto.

No entanto, em dois artigos recentes^{68,69}, é apresentado um modelo alternativo para a interação catalisador/aceptor nas reações de adição de Michael às chalconas **36** e **37**, catalisadas por sais de amônio quirais. (**Esquema 33**)

Esquema 33

O modelo mecanístico coerente com a estereoquímica dos produtos obtidos está ilustrado na **Figura 9**.

Figura 9a. Par-iônico catalisador **29c** /enolato e aceitador **36**.

Figura 9b. Par-iônico catalisador **29e** /enolato e aceitador **37**.

Dois outros trabalhos, publicados recentemente⁷⁰⁻⁷¹, demonstraram que é possível obter um razoável grau de enantiosseletividade na adição de Michael de nitroalcanos e também de malonatos à chalcona (**Esquema 34**). Estes doadores foram feitos reagir com a enona, na presença de um novo catalisador de transferência de fase quiral, que contém grupos volumosos em posição *meta*- do anel benzílico ligado ao nitrogênio quinuclidínico (**29h-29j**, **Figura 2**). Embora não haja, nestes trabalhos, proposição referente à origem da indução assimétrica, a estereoquímica dos produtos obtidos é coerente com o tipo de associação/enolato ilustrada na **Figura 9**.

ESQUEMA 34

A estes dois últimos trabalhos, somam-se vários outros em que foram utilizados aceptores pró-quirais (**Tabela 4**) ou doadores e aceptores também pró-quirais (**Tabela 5**), mas em todos estes trabalhos, não foi mencionado qualquer proposta mecanística de indução assimétrica.

Tabela 4. Reações de adição conjugada a compostos carbonílicos e carboxílicos, em que o acceptor é pró-quiral.

Tabela 4. Reações de adição conjugada a compostos carbonílicos e carboxílicos, em que o acceptor é pró-quiral.(**continua**)

Tabela 5. Reações de adição conjugada a compostos carbonílicos e carboxílicos, em que o aceptor e doador são pró-quirais.

3.2. Apresentação e discussão dos resultados.

Ao iniciarmos nosso trabalho, decidimos investigar a obtenção da 4-fenil-5-dicarbetoxi-N-acetil-pirrolidin-2-ona **40**, composto-modelo para a pirrolidinona análoga, 4-clorofenilsubstituída **3**, precursora do fármaco (*R*)-baclofen, pela reação de 4-clorotiocinamatos de metila **38a** ou fenila **38b** com o N-acetamidomalonato de dietila, sob condições de catálise de transferência de fase assimétrica. Esta estratégia sintética baseava-se em alguns resultados obtidos em nosso laboratório, em investigação análoga, como passaremos a descrever:

3.2.1. Alguns resultados de nosso laboratório

Em trabalho anterior de nosso laboratório⁷⁹, a mesma reação foi investigada, para vários tiocinmatos **38a-d**, sob condições de transferência de fase, utilizando como catalisador o cloreto de trietilbenzilamônio (TEBAC). Um dos produtos formados, em todos os casos, era a 4-fenil-5-dicarbetóxi-N-acetil-pirrolidin-2-ona **40**, precursora de em agente hipolipidêmico⁸⁰ (**Esquema 35**).

Esquema 35

A formação da pirrolidinona **40** seria resultado da ciclização intramolecular do aduto de Michael inicialmente formado **39**, com liberação dos metil ou ariltiolato. Há evidências de que tais espécies, além de se adicionar ao tioléster α,β insaturado, formando **41**, devem provocar a desativação do catalisador. Este último fato foi comprovado quando a adição de uma segunda porção de catalisador, após 30 minutos de reação, permitiu obter o composto **40** em 66% a partir do tioléster α,β insaturado⁷⁹.

Naquela ocasião, com base em precedente de literatura, em que o aduto de Michael entre chalcona e N-acetamidomalonato de dietila foi obtido em bom excesso enantiomérico, quando se utilizou o brometo de N-metil-N-benzilefedríno⁶⁴⁻⁶⁷ **28**, foi efetuada a reação dos tiocinamatos **38a-d** com o mesmo doador e empregando o mesmo catalisador quiral. Esperava-se, desta forma, obter a 4-fenil-5-dicarbetoxi-N-acetil-pirrolidin-2-ona **40** com predominância de um de seus enantiômeros, o que abriria a possibilidade de utilizá-la como auxiliar quiral ou precursor de fármacos com a mesma estrutura e estereoquímica definidas. Surpreendentemente, o composto **40** foi obtido com ee máximode 13%⁸¹. Este resultado pode ser atribuído a:

- (i) Uma interação não estereosseletiva entre o catalisador **28** e os tiocinamatos **38a-d**.
- (ii) Ocorrência de ataque do íon tiolato, liberado no meio reacional, ao grupo benzila ligado ao átomo de nitrogênio do catalisador (SN_2), provocando sua desquaternização⁸²⁻⁸³.

Para que se possa discutir o tipo de interação que existiria entre o aceptor, o catalisador e o doador, é preciso que sejam apresentados, dois possíveis modelos, reunidos na **figura 10**. O da esquerda é análogo ao apresentado por

Loupy e Zaparucha⁶⁶, que efetuaram a reação do N-acetamidomalonato de dietila com chalcona e o da direita é o proposto por Mattos⁸¹.

FIGURA 10. Modelos alternativos para a reação de tiocinamatos com N-acetamidomalonato de dietila.

O modelo proposto por Mattos⁸¹, aplicável a ambos os aceptores, tiolésteres e chalcona, mostrou-se mais adequado, pois estaria de acordo com os seguintes fatos experimentais:

- (i) As reações de malonato e etilmalonato de dietila com chalcona, na presença do catalisador quiral brometo de N-metil-N-benzilefedrínio **28**, resultaram em produto racêmico. Cabe ressaltar que, segundo o modelo proposto por Loupy e Zaparucha⁶⁶ (vide pg 66), esperar-se-ia um produto enantiomericamente enriquecido já que a interação entre o catalisador e uma das faces da chalcona independeria do nucleófilo utilizado. No entanto, a obtenção de um produto racêmico condiz com o modelo proposto por Mattos⁸¹(**figura 11**), já que o malonato ou o etilmalonato de dietila não possuem,

em sua estrutura molecular, o grupo amídico, presente no N-acetamidomalonato de dietila. Cabe lembrar que o grupo NH é responsável pela ligação de hidrogênio com o grupo carbonila do aceptor. Desta forma, estando ele ausente, a aproximação do aceptor se daria por qualquer uma de suas faces enantiotópicas.

(ii) O grupo carbonila de uma amida é mais básico do que um grupo carbonila de uma cetona ou de um tioléster⁸⁴. Portanto, a associação do grupo hidroxila do catalisador deverá ocorrer, preferencialmente, com o grupo amídico do doador e não com o grupo carbonila do aceptor.

(iii) Quando foram feitos reagir o N-acetamidomalonato de dietila e a chalcona, os reagentes foram integralmente recuperados, mesmo na presença de catalisadores, demonstrando a importância do grupo NH na ativação do aceptor, por catálise ácida geral.

FIGURA 11. Modelo proposto por Mattos⁸¹ para a interação entre **28** e a chalcona

Quanto à primeira hipótese, aventada para explicar a menor enantiosseletividade observada na reação de tiolésteres com N-actamidomalonato de dietila, em comparação com a mesma reação empregando chalcona como acceptor, seria possível que a ligação de hidrogênio com o grupo carbonila de um tioléster fosse menos efetiva do que a ligação de hidrogênio com o grupo carbonila de uma cetona, em função da diferença de basicidade do oxigênio carbonílico nos dois tipos de compostos⁸⁴. No entanto, à luz dos recentes resultados da literatura, em que sais de cinchonidínio, com o grupo hidroxila alquilado, foram catalisadores efetivos em adições de Michael enantiosseletivas à chalcona, parecia improvável que esta fosse a única causa do baixo ee observado. Cabe lembrar, no entanto, que nestas últimas reações foram empregados doadores diferentes daqueles utilizados em nosso laboratório.

Com base nos precedentes acima relatados, decidimos investigar se a presença de um grupo hidroxila, na estrutura molecular do catalisador, seria necessária ou não para o sucesso da reação de adição estudada pelo nosso grupo de pesquisa (**Esquema 35, pg 74**). Para tanto, foram sintetizados quatro catalisadores **29c, 29e, 29h** e **29i**, derivados da cinchonidina, sendo dois deles com o oxigênio hidroxílico protegido por um grupo benzila (**29e**) e alila (**29i**) (**Figura 12**).

FIGURA 12. Catalisadores de transferência de fase quirais de segunda e terceira gerações.

Os quatro catalisadores citados foram preparados conforme descrito na literatura^{70,85} e ilustrado no **esquema 36**.

Uma vez preparados os quatro catalisadores, efetuamos as reações da chalcona com o N-acetamidomalonato dietila em presença de cada um deles, obtendo os resultados sumariados na **tabela 6**.

TABELA 6. Reandimentos, excessos enantioméricos (ee) e rotação óptica para reações entre chalcona e N-acetamidomalonato de dietila, na presença dos catalisadores **29c**, **29e**, **29h** e **29i**.

<i>CATALISADOR</i>	<i>Rendimento(%)^a</i>	<i>ee(%)^b</i>
29c	55	41
29e	Não reagiu	-----
29h	53	45
29i	Não reagiu	-----

^aNossos resultados, ^bdeterminação por RMN de ^1H , utilizando o reagente de deslocamento quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

Como se pode observar, neste caso o grupo hidroxila do catalisador é fundamental para a ocorrência de reação. Seu provável papel é o de associar-se ao oxigênio carbonílico do grupo acetila do doador. Esta ligação de hidrogênio e a

interação eletrostática com o nitrogênio quinuclidínico levam a formação de um par-iônico íntimo. Por outro lado, o grupo NH pode agora estabelecer uma ligação de hidrogênio com o grupo carbonila da chalcona, ativando-a. Esta ligação de hidrogênio poderia se dar com uma ou outra face do acceptor. No entanto, uma dessas associações seria preferencial, pois geraria um estado de transição de menor energia, em que o oxigênio do enolato-aduto incipiente seria estabilizado pelo nitrogênio quaternário do catalisador, por atração eletrostática. Esta relação de energias entre os dois estados de transição diastereoméricos pode ser inferida pela análise do modelo e do resultado estereoquímico da reação (face do acceptor que foi atacada pelo nucleófilo), obtendo-se o enantiômero de configuração S^{66} (**Figura 13**).

FIGURA 13a. Associação mais favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dietila/ cloreto de N-benzilcinchonidínio, a título exemplificativo. O grupo quinolínico do catalisador está representado por um anel benzênico e os grupos etila do doador estão em verde.

FIGURA13b. Associação mais favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dietila/ cloreto de N-benzilcinchonidínio, a título exemplificativo. O grupo quinolínico do catalisador está representado por um anel benzênico e os grupos etila do doador estão em verde.

Observação : Para os desenhos, colocados ao lado da foto : ● = chalcona : ● = N-acetamidomalonato ;
● = grupo benzila ligado ao nitrogênio quaternário do catalisador;

Ao comparar os resultados por nós obtidos com os catalisadores **29c** e **29h** com aqueles relatados por Loupy et al.⁶⁵, que utilizaram catalisadores análogos N-benzilados, verificamos um aumento de cerca de 10% no excesso enantiomérico do produto. Quando comparadas ao cloreto de N-benzil cinchonidínio, as espécies **29c** e **29h** devem propiciar uma melhor interação π - π entre o grupo ligado ao nitrogênio quinuclidínico e o anel fenílico ligado ao carbono β da chalcona (**Figura 13**). De fato, o grupo antracenila do catalisador **29c** deve oferecer uma nuvem eletrônica π mais disponível, assim como o grupo 3,5-di-tert-butil-4-metoxibenzila, presente no catalisador **29h**, que é mais rico em elétrons do que um grupo benzila. Quanto às interações π - π mencionadas, cabe ressaltar que, quando comparados ao grupo benzila, os grupos metilantracenila e 3,5-di-tert-buti-4-metoxibenzila seriam responsáveis por um aumento na diferença de energia entre os estados de transição diastereoméricos, já que estabilizariam, seletivamente, o de menor energia. Coerentemente, cabe lembrar que Loupy e Zaparucha⁶⁶ também obtiveram os melhores resultados de excesso enantiomérico ao utilizarem catalisadores em que os substituintes, ligados ao nitrogênio quaternário, eram ricos em elétrons. Naquele caso, tais substituintes eram os grupos metóxi-benzila e α - ou β -naftila.

Com o objetivo de verificar se o mesmo comportamento seria observado para os tiocinamatos, efetuamos reações análogas, empregando como doador o N-acetamidomalonato de dietila e como aceptores o tiocinamato de metila **38a** e tiocinamato de fenila **38b**, na presença dos catalisadores **29c** e **29e**. O produto esperado, qual seja a pirrolidinona **40**, foi obtida apenas quando se empregou o catalisador **29c**. O rendimento de tal reação foi de 27% e o excesso enantiomérico do

produto foi comparável àquele obtido quando se empregou o cloreto de N-benzilquinínio⁸¹ (ca.6%). Este resultado parece sugerir que, no caso de tiolésteres, os dois estados de transição são de energia muito próxima. Não haveria, assim, grande diferença entre a estabilização da carga do enolato aduto por ligação de hidrogênio ou por aproximação ao nitrogênio quaternizado. A ligação de hidrogênio mencionada seria menos efetiva no tioléster do que na chalcona, devido a uma possível transferência de carga para orbitais d do átomo de enxofre, inexistente no caso da chalcona⁸⁶.

Cabe ressaltar que uma possível desquaternização do catalisador (vide pg 75, item ii) não justificaria o baixo excesso do produto, já que as reações do N-acetamidomalonato de dietila com tiolésteres **38a** e **38b**, na ausência de catalisador, ocorreram em uma conversão máxima de 6%. Assim sendo, a modificação estrutural no catalisador poderia afetar o rendimento, mas não o excesso enantiomérico, que seria prejudicado caso a reação não catalisada fosse competitiva.

Além de estrutura do catalisador, outro fator que poderia influenciar a estereosseletividade destas reações de adição, seria a estrutura do doador. Cabe lembrar que, na literatura⁷⁰, foram obtidos melhores resultados quando, na adição de Michael à chalcona, foi utilizado o malonato de dibenzila no lugar de malonato de dietila. Com base em tais resultados, decidimos efetuar reações-modelo de chalcona com o N-acetamidomalonato de dibenzila, esperando obter resultados de excesso enantiomérico mais favoráveis, o que abriria caminho para emprego deste doador com os tiolésteres já estudados. Este doador foi preparado por uma reação de transesterificação do N-acetamidomalonado de dietila com álcool benzílico⁸⁷.

Uma vez obtido este novo doador, o empregamos na reação de adição 1,4- à chalcona, em presença dos catalisadores **29c,29e,29h,29i** (**Esquema 37**).

cat	rendimento	ee
29c	47%	17%
29e	-----	-----
29h	51%	21%
29i	-----	-----

Como **esperado**, não houve reação com os catalisadores **29e** e **29i**, em que o grupo hidroxila estava alquilado. Por outro lado, surpreendentemente, para os casos em que se empregaram os catalisadores **29c** e **29h**, houve uma ligeira queda no rendimento do produto, mas um pronunciado decréscimo no excesso enantiomérico, com relação aos resultados obtidos para as reações com o N-acetamidomalonato de dietila.(**Tabela 7**).

TABELA 7. Rendimentos e excessos enantioméricos para reações entre chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila e de dietila, na presença dos catalisadores **29c** e **29h**.

CATALISADOR	Rendimento(%)	ee(%)	ee(%)
		<i>N-acetamidomalonato de dibenzila^a</i>	<i>N-acetamidomalonato de dietila^a</i>
29c	47	17	41
29h	51	21	45

^adeterminação por RMN de ¹H, utilizando o reagente de deslocamento quiral Eu(hfc)₃.

Uma possível causa para este resultado inesperado pode ser inferida da análise de modelos moleculares do par-iônico catalisador/doador, em associação com a chalcona. Esta análise mostrou a provável existência de várias interações para cada um dos estados de transição diastereoméricos (**Figuras 13 e 14 e Tabela 8**). O maior número de interações estabilizadoras, na caso do estado de transição de maior energia, faz com que haja uma aproximação dos níveis energéticos dos dois estados de transição diastereoméricos, o que deve resultar em uma diminuição de excesso enantiomérico do produto.

FIGURA 14a. Associação mais favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dibenzila/ cloreto de N-benzilcinchonidínio, a título exemplificativo. O grupo quinolínico do catalisador está representado por um anel benzênico e um dos grupos benzila do doador está representado em verde.

FIGURA 14b. Associação menos favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dibenzila/ cloreto de N-benzilcinchonidínio, a título exemplificativo. O grupo quinolínico do catalisador está representado por um anel benzênico e um dos grupos benzila do doador está representado em verde.

Observação : Para os desenhos, colocados ao lado da foto : ● = chalcona ; ● = N-acetamidomalonato ;
● = grupo benzila ligado ao nitrogênio quaternário do catalisador;

TABELA 8. Possíveis interações estabilizadoras dos estados de transição (ET) da reação de N-acetamidomalonato de dibenzila com chalcona, na presença dos catalisadores **29c** e **29h**.

INTERAÇÕES							
					<i>Ligações de Hidrogênio</i>		
ET	$\pi-\pi^a$	$\pi-\pi^b$	$\pi-\pi^c$	$\pi-\pi^d$	O/N⁺	NH.....O	OH...O
Menor							
energia	existe	_____	_____	_____	_____	existe	existe
Maior							
energia	_____	existe	_____	existe	existe	_____	

^ainteração entre o anel fenílico β da chalcona e o grupo metilarila ligado ao nitrogênio quinuclidínico do catalisador.

^binteração entre o anel fenílico α -carbonílico da chalcona e o grupo metilarila ligado ao nitrogênio quinuclidínico do catalisador.

^cinteração entre o grupo benzila do doador e o o anel fenílico α -carbonílico da chalcona.

^dinteração entre o grupo benzila do doador e o o anel fenílico β da chalcona.

^eligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e o grupo acetil carbonílico do doador.

Neste ponto, cabe lembrar que Loupy a Zaparucha⁶⁶ obtiveram melhores resultados ao empregar sais de efedrínio em lugar de sais de quinínio, cinchonínio ou cinchonidínio. Assim sendo, decidimos investigar qual seria a estereosseletividade da reação do N-acetamidomalonato de dibenzila com chalcona, substituindo os

catalisadores **29c** e **29h** por cinco sais de efedrinio, com diferentes substituintes ligados ao nitrogênio quaternário (**Figura 15**).

- 28** Ar = benzila
28a Ar = 4-metoxibenzila
28b Ar = α -naftila
28c Ar = β -naftila
28d Ar = 3,5-di-tert-butil-4-metoxibenzila

FIGURA 15. Cinco catalisadores, derivados da efedrina, empregados na reação de N-acetamidomalonato de dibenzila com chalcona.

A utilização do catalisador **28d** seria conveniente em reações de maior escala, pois este catalisador é preparado a partir de matéria-prima de baixo custo e largamente disponível, qual seja o BHT.

Considerando que no trabalho de Loupy e Zapparucha⁶⁶ não foram apresentados o método de preparação ou as constantes físicas dos catalisadores **28a-c**, foi necessário prepara-los, a partir da N-metilefedrina, segundo metodologia análoga à descrita por Corey et al⁸⁵ para a alquilação de alcalóides da cinchona.

Empregando estes cinco novos catalisadores (**28**, **28a-d**) obtivemos o produto de adição de Michael entre a chalcona e o N-acetamidomalonato de dibenzila, em rendimentos que variaram entre 45 e 56%, análogos aos obtidos para a adição do doador N-acetamidomalonato de dietila ao mesmo aceptor. No entanto, os valores de excesso enantiomérico foram significativamente inferiores, variando na faixa de 11 a 34% (**Tabela 9**).

TABELA 9. Rendimento e excessos enantioméricos para reações entre chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila e dietila⁶⁶, na presença dos catalisadores **28**, **28a-d**.

CATALISADOR	Rendimento(%)	ee(%)	ee(%)
		N-acetamidomalonato de dibenzila^{a,b}	N-acetamidomalonato de dietila⁶⁶
28	53	20	60
28a	56	34	76
28b	45	24	56
28c	48	33	72
28d	50	11	-----

^anossos resultados, ^bdeterminação por RMN de ¹H, utilizando quiral Eu(hfc)

Uma possível causa para estes resultados resulta da análise de modelos moleculares do par-iônico catalisador/doador, em associação com a chalcona. Esta análise mostrou a provável existência de várias interações para cada um dos estados de transição diastereoméricos (**Figuras 16 e 17 e Tabela 10**).

Na comparação dos estados de transição diastereoméricos análogos para as reações da chalcona com os N-acetamidomalonatos de dietila e de dibenzila, na presença de um sal de efedríneo, nota-se que há uma maior estabilização do estado de transição desfavorável no caso do N-acetamidomalonato de dibenzila. De fato, para este doador, há um maior número de interações estabilizadoras no caso do ET de maior energia, o que faz com que haja uma aproximação dos níveis energéticos dos dois estados de transição diastereoméricos.

FIGURA 16a. Associação mais favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dietila e o catalisador **28**, a título exemplificativo. Os grupos etila do doador estão representados em verde.

FIGURA 16b. Associação menos favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dietila e o catalisador **28**, a título exemplificativo. Os grupos etila do doador estão representados em verde.

Observação : Para os desenhos, colocados ao lado da foto : ● = chalcona : ● = N-acetamidomalonato ;
● = grupo benzila ligado ao nitrogênio quaternário do catalisador;

FIGURA 17a. Associação mais favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dibenzila e o catalisador **28**, a título exemplificativo. Um dos grupos benzila do doador está representado em verde.

FIGURA 17b. Associação menos favorável entre a chalcona e o par iônico N-acetamidomalonato de dibenzila e o catalisador **28**, a título exemplificativo. Um dos grupos benzila do doador está representado em verde.

Observação : Para os desenhos, colocados ao lado da foto : ● = chalcona : ● = N-acetamidomalonato ;
● = grupo benzila ligado ao nitrogênio quaternário do catalisador;

TABELA 10. Possíveis interações estabilizadoras dos estados de transição (ET) da reação de N-acetamidomalonato de dietila ou dibenzila com chalcona, na presença dos catalisadores **28c**, **28a-d**.

INTERAÇÕES							
ET	Ligações de Hidrogênio						
	$\pi-\pi^a$	$\pi-\pi^b$	$\pi-\pi^c$	$\pi-\pi^d$	O/N^+	$NH.....O^e$	$OH...O$
Menor							
energia	_____	existe	_____	_____	_____	existe	existe
(dietila)							
Maior							
energia	_____	_____	_____	_____	existe	_____	existe
(dietila)							
Menor							
energia	_____	existe	_____	existe	_____	_____	existe
(dibenzila)							
Maior							
energia	_____	_____	_____	existe	existe	_____	existe
(dibenzila)							

^ainteração entre o anel fenílico β da chalcona e o grupo metilarila ligado ao nitrogênio quinuclidínico do catalisador.

^binteração entre o anel fenílico α -carbonílico da chalcona e o grupo metilarila ligado ao nitrogênio quinuclidínico do catalisador.

^cinteração entre o grupo benzila do doador e o o anel fenílico α -carbonílico da chalcona.

^dinteração entre o grupo benzila do doador e o o anel fenílico β da chalcona.

^eligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e o grupo acetil carbonílico do doador.

Finalmente, uma vez que havíamos preparado vários sais de efedrínio e de cinchonidínio, decidimos testar sua eficiência frente aos tiocinamatos de metila **38a** e de fenila **38b**. Como mostram os resultados sumariados na **tabela 11**, não foram observadas diferenças significativas de excesso enantiomérico, o que demonstra que a interação π - π entre o grupo fenila α -carbonílico e o grupo benzila ligado ao nitrogênio quaternário do catalisador, proposta em nosso modelo mecanístico, é desfavorecida no caso de tiolésteres (vide **Figura 10, pg. 75**). Tal desfavorecimento, se deve ao fato de o átomo de enxofre interposto provocar dois efeitos adversos, quais sejam: há um maior distanciamento entre os anéis fenílicos, envolvidos na interação π - π ; além disso, tais anéis deixam de ser paralelos, como o eram no caso da chalcona.

Embora o emprego de catalisadores quirais não tivesse conduzido a bons resultados, o método de catálise por transferência de fase, a reações de Michael com um acceptor contendo um auxiliar quiral (cinamato de L-(-)-mentila), o N-acetamidomalonato de dietila como doador e o catalisador aquiral TEBAC, poderia, em princípio, fornecer a pirrolidinona **40**, enantiomericamente enriquecida. No entanto, ao tentarmos tal reação, não observamos formação de produto, o que provavelmente, se deve a baixa reatividade do doador, estericamente impedido, frente a um acceptor de grande demanda estérica.

TABELA 11. Rendimentos e excessos enantioméricos para a reação do N-acetamidomalonato de dietila com os tiocinamatos de metila **38a** e de fenila **38b**.

CATALISADOR	Tiocinamato de metila		Tiocinamato de fenila	
	Rendimento(%)	ee(%)	Rendimento(%)	ee(%)
29c	27	8	35	6
29e	—	—	—	—
28	41	13	17	10
28a	23	16	30	13
28b	25	14	25	10
28c	28	10	32	10
28d	27	4	35	7

^aResultados obtido por Mattos⁸¹, ^bdeterminados por valores de rotação óptica específica.

Frente a todos estes resultados insatisfatórios, optamos por modificar a rota sintética inicialmente proposta, passando a investigar a viabilidade de obter o piroglutamato, precursor do fármaco baclofen, via reações de adição de Michael de cinamatos com complexos de níquel derivados, da glicina, como passaremos a expor no capítulo que se segue, após uma introdução sobre este tipo de química preparativa.

CAPÍTULO 4

ESTUDO DE REAÇÕES DE MICHAEL EMPREGANDO COMPLEXOS DE NÍQUEL DERIVADOS DA GLICINA

Devido à importância do uso de complexos de níquel como doadores em reações de Michael com aceptores derivados de ácidos cinâmicos ou crotonicos, passaremos a detalhar outros relatos da literatura, alguns dos quais apresentam modelos para explicar os altos níveis de diastereosseletividade de tais reações.

Três tipos de complexos de níquel⁸⁹⁻⁹¹, derivados da glicina, têm sido empregados em adições de Michael. Os dois primeiros **42** e **44**, constituindo-se em moléculas sem centros estereogênicos e devem, necessariamente, reagir com um substrato α , β -insaturado contendo um auxiliar quiral. O terceiro **45**, derivado da *N*-benzilprolina, na forma de cada um dos seus enantiômeros, em separado, constitui-se em doador opticamente puro (**Figura 18**).

FIGURA 18. Estrutura dos complexos de níquel aquirais **42,44** e com um ligante quiral **45**.

Uma característica importante de tais complexos de níquel é a rigidez geométrica de seus enolatos, gerados pelo tratamento com bases orgânicas. Em função da estrutura cíclica de tais enolatos, sua configuração será exclusivamente *cis* com relação ao nitrogênio amínico e o oxigênio carboxílico (**Esquema 39**).

Esquema 39

No que tange aos aceptores utilizados em reações de Michael com complexos de níquel da glicina, além de ésteres α , β -insaturados, outros aceptores, **46 e 47 (Figura 19)** foram largamente utilizados. A análise por raios-X destes aceptores demonstrou sua homogeneidade conformacional, já que tais imidas existem exclusivamente na conformação ***s-cis***⁹². Além disso, tais aceptores são mais eletrofílicos quando comparados aos ésteres correspondentes, o que se deve ao maior efeito elétron-atraente dos substituintes imídicos, quando comparados aos grupos alcóxila (valores de pKa em DMSO: pirrolidinona = 24,1; oxalidin-2-ona = 20,5 e metanol = 18,0)⁹³.

FIGURA 19. Aceptores de *Michael* (*s-cis*) utilizados em reações com complexos de níquel da glicina.

As versões quirais de **47** e, mais recentemente, de piroglutamatos (**Figura 20**), têm sido utilizadas em reações de Michael, tanto com complexos aquirais **42** e **44**, como com aqueles quirais derivados da prolina **45**.

R = alquila ou arila

FIGURA 20. *N*-(*E*-enil)-oxazolidin-2-onas **48** e *N*-(*E*-enil)-piroglutamatos **49**, utilizados em reações de *Michael* com complexos de níquel da glicina.

Para maior clareza, passaremos a exemplificar os resultados de literatura empregando os equivalentes nucleofílicos da glicina **42,44** e **45** e os aceptores **46 a 49**, considerando os diferentes pares doador / aceitor utilizados.

(A) Doador aquiral / aceptor aquiral

Em 2004, Soloshonok et al⁹² investigaram as reações de adição de Michael entre o complexo de níquel **42b** e aceptores do tipo **46** e **47** (**Esquema 40**).

Esquema 40

Quando os adutos de Michael **50a,b** e **51a,b** foram re-submetidos às condições reacionais originais, os reagentes não foram regenerados, o que demonstrou que as reações são irreversíveis, sendo o resultado stereoquímico fruto de controle cinético.

As reações com os aceptores do tipo **47** mostraram-se mais rápidas e, por esta razão, foram estudadas em maiores detalhes, neste e em trabalhos posteriores. Uma menor reatividade foi observada para aceptores deste tipo contendo, em posição β , grupos volumosos **47d** ou substituintes arílicos com grupos elétron-repelentes **47h**. Por outro lado, se os substituintes arílicos continham um grupo elétron-atraente, as reações ocorreram quase que instantaneamente **47g,j**.

A decomposição dos adutos **50a,b** e **51a,b** resultou na recuperação quantitativa do ligante **52**, da pirrolidinona ou oxazolidinona e na obtenção dos correspondentes piroglutamatos racêmicos (**Esquema 41**).

Esquema 41

Se oceptor e o doador não apresentassem homogeneidade conformacional e geométrica, respectivamente, as combinações *s-cis*, *s-trans* / *cis-trans* resultariam em 18 possíveis estados de transição. No caso das reações entre **46** ou **47** e o complexo **42b**, este número se reduz a 6, correspondendo a geometria “*like*” e “*unlike*”⁹⁴ e cujas energias foram estimadas por cálculos de mecânica molecular. Tais cálculos levaram em consideração apenas fatores estéricos (**figura 21**).

Aproximação *like*

A

(0,000 kcal/mol: 54,8%)

B

(1,056 kcal/mol: 9,2%)

C

(1,801 kcal/mol: 2,6%)

BH⁺

Aproximação *unlike*

D

(0,348 kcal/mol: 30,4%)

E

(1,766 kcal/mol: 2,8%)

F

(3,445 kcal/mol: 0,2%)

FIGURA 21. Seis possíveis estados de transição da reação de Michael entre **47b** e **42b**

O estados de transição **A** e **D** seriam os mais estáveis, devendo conduzir a uma relação de cerca de **2:1** para os possíveis diastereoisômeros. No entanto, o fato de ter sido obtido praticamente um único diastereoisômero foi atribuído, pelos autores, à existência de uma atração, do tipo doador-aceptor, entre a carbonila da oxazolidona e o cátion Ni²⁺, favorecendo o estado de transição **A**, em detrimento de **B**.

Mais recentemente, Ellis et al⁹⁵ fizeram reagir o aceitador **47b** com o complexo de níquel **44a**, obtendo o aduto de Michael correspondente, em rendimento quantitativo e excesso diastereomérico superior a 98% (**Esquema 42**).

Esquema 42

(B) Doador quiral / aceptor aquiral

Neste caso, esperar-se-ia que a reação entre o complexo **45**, de configuração definida, com um aceptor aquiral, como por exemplo um éster α,β -insaturado, conduzissem a bons resultados em termos de indução assimétrica. Porém, quando foram utilizados crotonato e cinamatos de etila, uma relação diastereomérica de apenas **4:1** foi observada na mistura de produtos obtida⁹⁶. Por outro lado, melhores resultados foram obtidos⁹⁷ quando **(S)-45** foi feito reagir com aceptores do tipo **47**, tanto em termos de reatividade como diastereosseletividade (**Esquema 43, Tabela 12**).

Esquema 43

A separação dos adutos **53** e **54** foi efetuada por recristalização da mistura, utilizando a mistura benzeno / hexanos como solvente. Este processo de isolamento levou, a título exemplificativo, a uma recuperação do aduto **53a** de cerca de 67%.

Tabela 13. Reação de Michael entre **(S)- 45** e (*E*-enoil)oxazolidinonas **47**.

<i>Aceptor</i>	<i>Tempo</i>	<i>Adutos</i>	<i>Rendimento (%)</i>	<i>Configuração do</i>
47	<i>(min)</i>	<i>(53 : 54)</i>	<i>(53 + 54)</i>	<i>Piroglutamato</i>
a	15	71 : 29	98	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
b	35	76 : 24	96	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
c	45	85 : 15	97	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
d	15	80 : 20	98	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
e	20	85 : 15	98	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
f	40	82 : 18	99	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
g	5	90 : 10	98	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
h	2	96 : 04	99	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
i	2	88 : 12	99	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
j	2	91 : 09	98	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

Posteriormente, Solashonok et al ⁹⁸, estenderam este estudo a um maior número de aceptores concluindo que:

- (i) A adição de Michael para este tipo de par de reagentes é cineticamente controlada e dependente de efeitos estéricos e eletrônicos, que afetam a estabilidade de estados de transição preferenciais do tipo “*like*”.
- (ii) Para substituintes **R = alquila**, houve um aumento da estereosseletividade com o aumento do volume estérico, atingindo a relação **3,1:1**, a favor do estereoisômero (*S*) (2*S*,3*S*) para **R = i-Pr**, contra uma relação de **2,4 :1** quando **R = Me**.

- (iii) Nos casos em que **R = arila**, a diastereosseletividade facial se deu no mesmo sentido, favorecendo o diastereoisômero (*S*) (*2S,3R*). Nestes casos, a relação diastereomérica máxima foi observada para **R = C₆F₅** (**>26 :1**), sendo sempre maior para grupos arila contendo substituintes elétron-atraentes.
- (iv) Quando **R = Ph**, a relação foi de **4:1** e, quando **R = OMe** em posição *orto*-, *meta*- e *para*- do anel aromático, as relações diastereoméricas foram **2,7:1**, **4,2:1** e **4,5:1**, respectivamente, demonstrando a dependência da estereosseletividade com a posição do substituinte.

(C) Doador aquiral / acceptor quiral

Os complexos de níquel da glicina de tipo **42** podem ser preparados em escalas superiores a 100g e, ao reagirem com os aceptores **48**, enantiomericamente puros, conduziram aos adutos de Michael em altos rendimentos, com excelente diastereosseletividade^{99,100} (**Esquema 44, Tabela 14**). Cabe ressaltar que a utilização de **42b** conduziu a melhores resultados quando comparados aos obtidos para **42a** para reações análogas.

Esquema 44

R = Me (**a**), Et (**b**), n-Pr (**c**), i-Pr (**d**), Ph (**e**), α -naftila (**f**), 4-MeOC₆H₄ (**g**), 3-MeOC₆H₄ (**h**), 2-MeOC₆H₄ (**i**), 2-NO₂C₆H₄ (**j**)

Tabela 14. Reação de Michael entre **42b** e (*E*-enoil)oxazolidinonas quirais **48**

Entrada	Doador	Aceptor	Tempo	Rendimento	e.d.	Configuração
						do Aduto de Michael
	42	48	(min)	(%)	(%)	
1	a	(<i>R</i>)-a	50	99	>98	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	a	(<i>R</i>)-e	150	95	80	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
3	b	(<i>R</i>)-b	20	99	>90	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
4	b	(<i>R</i>)-c	20	99	>94	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
5	b	(<i>R</i>)-d	240	15	>99	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
6	b	(<i>R</i>)-e	10	98	>94	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
7	b	(<i>R</i>)-f	10	96	>94	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
8	b	(<i>S</i>)-g	30	99	>94	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
9	b	(<i>R</i>)-h	35	96	>94	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
10	b	(<i>S</i>)-i	1440	98	>98	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
11	b	(<i>S</i>)-j	1	99	>94	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

À luz dos resultados obtidos, os autores¹⁰⁰ puderam concluir que:

- (i) Quando foram utilizados aceptores de configuração oposta, os adutos **55** e **56** foram obtidos em rendimentos e grau de estereosseleção comparáveis;
- (ii) A velocidade das reações com aceptores arílicos, contendo um grupo metoxila (efeito +R) é menor com relação às reações com aceptores arílicos cujo substituinte no anel é H ou NO₂. Este fato foi atribuído à diferente eletrofilicidade da dupla ligação nos cinamatos, em função do efeito eletrônico do substituinte ligado ao anel aromático;
- (iii) A reatividade dos cinamatos estudados é função, também, de efeitos estéricos, como evidenciado pela menor velocidade de reação para o acceptor é *orto*-substituído **48i** (**Tabela 14, entrada 10**);
- (iv) Efeitos estéricos são também responsáveis pela diminuição da reatividade na série alifática, como evidenciado para o acceptor **48d** (**Tabela 14, entrada 5**).

Quanto ao modelo mecanístico deste tipo de reação, os autores¹⁰⁰ propuseram que a formação do aduto de Michael deva ocorrer via um estado de transição com aproximação “*like*”. A **figura 22**, apresenta três possíveis estados de transição deste tipo, sendo **A** para o acceptor de configuração (*R*) e **B** e **C** para o de configuração (*S*).

FIGURA 22. Estados de transição da reação de *Michael* entre os complexos de Ni(II) **42a** e **42b** e os aceptores (*R*) ou (*S*)-**48**.

A análise do modelo mecanístico apresentado na figura acima, mais especificamente do estado de transição **A**, demonstra que o substituinte **R** dos aceptores quirais **48** encontra-se próximo do substituinte **R**¹ do complexo de Ni(II), evidenciando a ocorrência de interações estéricas. Tal interação seria responsável pela menor reatividade e menor diastereosseletividade para reações em que se utilizou **42a** em lugar de **42b** (Tabela 14, entradas 3 e 7). Finalmente, a questão central proposta pelos autores, qual seja a origem do controle estereoquímico, quando se utilizou a 4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona como auxiliar quiral nos aceptores, pode ser racionalizada novamente considerando o estado de transição **A**, já que:

- (i) A aproximação “*like*” do acceptor ao complexo é favorecida termodinamicamente, pois o auxiliar quiral, cujo anel é constituído de alguns átomos eletronegativos, aproxima-se do átomo de Ni(II) com o qual interage por meio de interações eletrostáticas.
- (ii) Nessa aproximação, termodinamicamente favorável, o grupo fenila do auxiliar quiral de configuração *R* está apontado para frente, permitindo a aproximação

do enolato do complexo de Ni(II), o que possibilita um controle facial sobre o acceptor (estado de transição **A**), com conseqüente alta diastereosseletividade na formação dos adutos.

- (iii) Uma análise do comportamento estereoquímico dos aceptores de configuração oposta reforça o modelo proposto na **figura 22**. Quando o acceptor utilizado possui configuração *S*, o estado de transição **B** é termodinamicamente desfavorável em função da aproximação do grupo fenila do auxiliar quiral do acceptor, pois tal grupo está apontando para trás e, portanto, interagindo estericamente com o enolato. Em outra possibilidade de aproximação pela face oposta do enolato de Ni(II), segundo estado de transição **C**, o grupo fenila não mais impede a aproximação ao enolato.

Recentemente, os aceptores do tipo **48**, em suas formas enantiomericamente puras, foram feitos reagir com os complexos do tipo **44a,b**, na presença de DBU em DMF.^{90,101} Os melhores resultados foram obtidos para o doador **44b**, menos impedido, derivado da *orto*-aminoacetofenona, em lugar da *orto*-aminobenzofenona (**Esquema 45, Tabela 15**).

Esquema 45

Tabela 15. Reação de Michael entre **44b** e **(S)- 48**

<i>R'</i>	<i>Tempo (min)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
Me	2	98
Et	7	95
i-Pr	15	70
Ph	2	98
4-ClC₆H₄	3	92
2-CF₃C₆H₄	20	89
3-CF₃C₆H₄	2	92
2-MeOC₆H₄	30	94

O uso de tal doador **44b** apresenta vantagens com relação aos anteriormente utilizados, tais como: maior solubilidade, maior estabilidade química e menor custo. Cabe ressaltar, no entanto, que no caso de substituintes volumosos (i-Pr), ligados ao carbono 3 do aceptor, ou substituintes em posição *orto* nos derivados cinâmicos, também foi observada uma diminuição da reatividade.

Como observação final, com relação à utilização de aceptores do tipo **48**, deve-se citar que a utilização de doadores na forma de complexos de níquel resulta em muito maior diastereosseletividade do que quando se utiliza, um doador não complexado, como por exemplo o éster *tert*-butilico da imina da glicina com benzofenona. A reação deste doador com aceptores do tipo **48**, em que **R** = Et ou t-

Bu, resultou em uma mistura de três dos quatro diastereoisômeros possíveis, na proporção **73:12:10**.¹⁰²

Quanto aos aceptores, um auxiliar quiral de custo muito menor com relação à 4-fenil-oxazolidin-2-ona é o piroglutamato de metila, em suas formas enantiopuras. Aceptores do tipo **49**, quer seja contendo grupos alquila ou arila ligados ao carbono olefínico, foram utilizados com sucesso por Cai et al.,⁸⁸ em reações de adição de Michael com o doador aquiral **42b** (**Esquema 38, vide pg. 97**). Na **Tabela 16**, estão sumariados os resultados obtidos por aqueles autores.

Tabela 16. Reações de adição de Michael entre **42b** e aceptores **49**.

<i>Grupo R ligado ao</i>	<i>Configuraçã</i>				
<i>carbono 4 dos N-[E-</i>	<i>Configuraçã</i>	<i>Temp</i>	<i>Rendimento</i>	<i>e.d.</i>	<i>o do aduto</i>
<i>enoil)piroglutamato</i>	<i>o</i>	<i>o</i>	<i>o</i>	<i>(%)</i>	<i>predominant</i>
<i>s 49</i>	<i>de 49</i>	<i>(min)</i>	<i>(%)</i>		<i>e43</i>
Me	(S)	25	96	>96	(2R,3R)
Et	(S)	30	98	>96	(2R,3R)
<i>n</i> -Bu	(S)	30	98	>96	(2R,3R)
<i>i</i> -Pr	(S)	120	—	—	—
Me	(R)	25	95	>96	(2S,3S)
Ph	(S)	30	96	>90	(2R,3S)
4-OMeC ₆ H ₄	(S)	60	91	>88	(2R,3S)
4-CF ₃ C ₆ H ₄	(S)	5	95	>94	(2R,3S)
C ₆ F ₅	(S)	2	92	>96	(2R,3S)

(D) Doador eceptor quirais

Nos anos de 2000^{100b,103} e 2005¹⁰² foram publicados trabalhos em que Solohonok et al apresentaram os resultados de reações de adição de Michael entre (S)-**45** e (S)-**48** ou (R)-**48** (**Esquema 46**, **Tabela 17**).

Esquema 46

Tabela 17. Reações de adição de (S)-**45** com (*R*) ou (*S*)-**48**

<i>Configuração</i> <i>de 48</i>	<i>R</i>	<i>Tempo</i> <i>(min)</i>	<i>Rendimento</i> <i>(%)</i>	<i>Configuração</i> <i>dos adutos</i>
(S)	Me	5	99	(2S,3S)
(R)	Me	10	97	(2R,3R)
(S)	<i>i</i> -Pr	30	97	(2S,3R)
(R)	<i>i</i> -Pr	240	67	(2R,3S)
(S)	Ph	8	97	(2S,3R)
(R)	Ph	30	97	(2R,3S)
(S)	4-CF ₃ C ₆ H ₄	5	97	(2S,3R)
(R)	4-CF ₃ C ₆ H ₄	35	98	(2R,3S)
(R)	4-MeOC ₆ H ₄	>120	80	(2R,3S)
(S)	4-MeOC ₆ H ₄	30	97	(2S,3R)

Tais adições mostraram-se totalmente diastereo- e enantiosseletivas, com formação, em cada caso, de um único diasteroisômero enantiomericamente puro. A configuração absoluta dos centros estereogênicos, criados pela reação de adição (carbonos 2 e 3), foi determinada pela estereoquímica do aceptor e não pela do complexo-doador. As reações de (S)-**45** com aceptores de configuração *R* ocorreram em velocidade menor do que as reações análogas com (S)-**48**, mas com o mesmo grau de estereosseletividade.

A origem da alta estereosseletividade observada foi atribuída pelos autores¹⁰² a interações do tipo enzima-substrato, que, conceitualmente, dependem do melhor entrosamento entre os reagentes, consideradas suas estruturas tridimensionais. O estado de transição sugerido, que se coaduna com os resultados observados, é aquele em que os oxigênios do grupo carbonila do acceptor e do enolato estão próximos. Para a formação de tal estado de transição, é necessário que o substituinte em posição 4- do auxiliar quiral aponte para a face do acceptor oposta àquela que se aproxima do complexo-doador, como ilustrado para o caso de (*R*)-48. Para o caso em que foi utilizado o acceptor (*S*)-48, a aproximação entre doador / acceptor se dará, necessariamente, pela fase oposta do acceptor (**Figura 23**).

FIGURA 23. (a) Estado de transição para a reação de (*S*)-45 e (*R*)-48, (b) Estado de transição para a reação de (*S*)-45 e (*S*)-48.

Como em casos anteriores, alguns dos adutos obtidos pelos autores foram submetidos a tratamento com ácido aquoso em metanol e, a seguir, com hidróxido de amônio aquoso. Os ácidos piroglutâmicos, assim liberados, foram separados dos íons Ni^{2+} pela passagem por resina de troca iônica (**Esquema 47**).

Esquema 47

4.2 – Apresentação e discussão dos resultados.

Como relatado no capítulo 3, a reação de adição de Michael dos N-acetamidomalonato de dietila aos tiocinamatos de metila ou fenila, em condição de transferência de fase assimétrica, não conduziu a resultados satisfatórios. Em vista disso, tornou-se necessário propor uma rota alternativa para a síntese do (*R*)-baclofen, em sua forma enantiomericamente enriquecida.

Esta nova rota sintética está apresentada no **Esquema 48** e tem como passo inicial a reação de adição de Michael de aceptores α,β -insaturados apropriados, a complexos de níquel, os quais têm sido utilizados como equivalentes nucleofílicos da glicina. Como relatado no item **4.1** (pg.97), as reações de adição de Michael empregando tais complexos são altamente estereosseletivas. A isto acrescesse o fato de estes complexos poderem ser preparados na escala de multigramas, o que é ideal para finalidades sintéticas.

ESQUEMA 48

Dando início à execução desta nossa rota sintética, dentre os possíveis pares doador/aceptor, escolhemos os pares **42/57**, **42/58**, **45/58** e **42/59**. A escolha de tais pares se deveu a:

- (i) O par **42/57** forneceria o ácido piroglutâmico 3-substituído **60** na forma racêmica. Este composto seria necessário para experimentos de determinação de excessos diastereomérico ou enantiomérico, via de RMN de H-1, com reagentes de deslocamento quirais, ou pela derivatização direta, com formação de sais diastereoméricos.
- (ii) Não há, na literatura, qualquer relato sobre as reações de complexos de níquel, derivados da glicina, com ésteres α,β -insaturados, contendo um grupo alcóxila quiral. O estudo de tais reações, empregando o par **42/59** nos pareceu de interesse, a título comparativo, já que o (L)-(-)-mentol, utilizado na preparação do acceptor, é um dos auxiliares quirais de mais baixo custo.
- (iii) O par **42/58** foi escolhido com vistas aos bons resultados obtidos por Cai et al.⁸⁸, ao reagirem o mesmo doador com um acceptor derivado do (S)-piroglutamato de metila (vide **tabela 16, entrada 6, pg. 113**). Além disso, é preciso lembrar que o piroglutamato de metila, na forma de qualquer de seus dois enantiômeros, pode ser facilmente preparado pela esterificação do ácido piroglutâmico correspondente^{104a} ou pelo tratamento do ácido glutâmico com cloreto de tionila em metanol, seguido de aquecimento^{104b}.

O ácidos (S)- ou (R)- piroglutâmicos são disponíveis comercialmente e podem ser adquiridos a custo substancialmente mais baixo do que os outros auxiliares quirais, usualmente utilizados em reações análogas, quais sejam as (R)- ou (S)- 4-fenil-1,3-oxazolidin-2-onas.

- (iv) Quando foram utilizados complexos de níquel derivados da glicina, a diastereosseletividade total só foi obtida quando foi empregado o par doador quiral/acceptor quiral (**Tabela 17, pg.117**)^{100b,102,103}. Assim sendo, era imperativo, para a síntese do baclofen, enantiomericamente puro, que fosse estudada a reação de adição de Michael do par **45/58**. Cabe ressaltar que as reações utilizando o mencionado par são inéditas e, portanto, seria de interesse determinar seu curso estereoquímico.

Partindo de tais premissas, iniciamos esta etapa de nosso trabalho pela preparação dos complexos de níquel **42 e 45**. A metodologia empregada, para tais preparações, é descrita na literatura^{89,92 e 91,105} e está apresentada nos **esquemas 49 e 50**, com os rendimentos por nós obtidos em cada etapa. Para a preparação do ligante **61**, precursor do complexo (S)-45, foi utilizada a (S)- prolina, a 2-aminobenzofenona e um agente de catálise nucleofílica para a formação da ligação amídica. A literatura mais recente⁹¹ preconiza a utilização do agente N-metilimidazol. Várias preparações do complexo mencionado foram realizadas segundo esta metodologia. No entanto, devido ao baixo rendimento do produto **61**, obtido em todas estas tentativas, decidimos empregar uma metodologia mais antiga¹⁰⁵, que conduziu a resultados satisfatórios.

ESQUEMA 49

ESQUEMA 50

No que tange aos aceptores **57-59**, as metodologias empregadas em sua preparação^{92,106,107,108,109} estão representadas nos **esquemas 51-53**. A N-(*E*-4-clorocinamoil)pirrolidin-2-ona **57** foi preparada a partir do ácido 4-clorocinâmico e da pirrolidin-2-ona, como descrito⁹² para o composto análogo não substituído na posição 4-

ESQUEMA 51

Quanto à preparação doceptor **58**, era necessário preparar seu precursor, qual seja o piroglutamato de metila. Para obter o piroglutamato de metila, optamos pela metodologia que emprega o ácido glutâmico, metanol e cloreto de tionila^{104b}. Em nossa preparação, utilizamos o ácido (*L*)-glutâmico, disponível em nosso laboratório. Utilizando este material de partida, foi obtido o (*S*)-piroglutamato de

metila em bom rendimento. Cabe lembrar que, embora este auxiliar quiral devesse conduzir à formação do aduto de Michael de configuração absoluta (2R,3S)⁸⁸, contrária à necessária para a síntese do (R)-baclofen, tal fato não se constituiria em problema para a investigação da exeqüibilidade da rota sintética. Esta última afirmação encontra apoio no fato de, na literatura, terem sido obtidos os mesmos rendimentos quando se utilizaram aceptores derivados de piroglutamatos isoméricos⁸⁸ mas, evidentemente, de mesma configuração relativa (*trans*) e configuração absoluta oposta (vide **Tabela 16, pg.113, comparação entre as linhas 1 e 5**).

As primeiras tentativas de preparação de **58(S)** foram feitas em analogia ao descrito para uma N-(*E*-enoil)oxazolidinona análoga **48**¹⁰⁸. Tal metodologia consistia na reação de um cloreto de cinamoila com uma oxazolidinona quiral, em presença de cloreto de lítio, utilizando diclorometano como solvente. No entanto, ao aplicarmos tal condições para a preparação do acceptor desejado, as reações resultavam, com freqüência, em um produto resinoso intratável. Tais fatos fizeram com que entrássemos em contacto com um pesquisador que havia citado o composto análogo **49**, em um de seus trabalhos⁸⁸, sem no entanto descrever sua preparação. Seguindo suas orientações, passamos a empregar o solvente THF em lugar de diclorometano, obtendo assim o acceptor **58(S)** em excelente rendimento (**Esquema 52**).

ESQUEMA 52

Finalmente, o acceptor **59** foi preparado pela reação do (L)-mentol com cloreto de cinamoila, conforme descrito na literatura¹⁰⁹ (**Esquema 53**)

ESQUEMA 53

Uma vez preparados os complexos de níquel **42** e **45**, iniciamos o estudo das adições de Michael de tais complexos com os três aceptores citados. As reações foram conduzidas à temperatura ambiente, em DMF, empregando-se DBU a 15% em mol, como base catalítica (**Esquema 48, pg.119**).

Inicialmente, a reação de adição foi efetuada para o par **42/59**, havendo conversão total dos reagentes em aduto. Entretanto, esta reação exigiu um tempo

muito mais prolongado do que o descrito para outros aceptores, evidenciando a menor reatividade de **59** frente ao nucleófilo derivado de **42**. Esta baixa reatividade já havia sido observada, anteriormente, na reação deste mesmo aceptor com o N-acetamidomalonato de dietila (capítulo 3, pg.94). A análise do espectro de RMN de ¹H do produto bruto da reação demonstrou que os dois adutos diastereoméricos haviam se formado em igual proporção, como demonstrado pela existência de seis dubletos, de mesma integral, correspondentes aos grupos metila do auxiliar quiral, na região entre 0,60-0,90ppm. Da mesma forma, havia equivalência na integral dos sinais correspondentes aos grupos metila imínicos dos dois complexos diastereoméricos. (**Figura 24**). Nossos resultados parecem comprovar o modelo proposto para os estados de transição diastereoméricos (**Figura 21, pg.103**), em que o grupo carbonila do anel heterocíclico se coordena ao íon de níquel. A inexistência de diastereosseletividade poderia ser atribuída à ausência, em **59**, de um grupo carbonila que, existente em outros aceptores usualmente empregados (**46-49**), lhes atribui uma rigidez conformacional (**s-cis**).

FIGURA 24. Espectro de **RMN de H-1** do produto bruto de reação de **42** com **59**;

- (A)** Sinais dos grupos metila (a) dos adutos diastereoméricos formados.
- (B)** Sinais dos grupos metila (b) do anel mentílico, presente em cada um dos adutos diastereoméricos formados.

As reações de adição de Michael para os pares **42/57**, **42/58(S)** e **45/58(S)** transcorreram como esperado, com tempos de reação que variaram de 1 a 6 horas e os produtos foram isolados em rendimentos quantitativos. No entanto, a determinação da diastereosseletividade destas reações mostrou-se bastante difícil. Nos vários relatos da literatura, a proporção relativa dos adutos estereoisoméricos, formados neste tipo de reação, foi determinada pela análise do espectro de RMN de H-1 do produto bruto de reação, registrado a 500 MHz. No entanto, em tais trabalhos, não é apresentado qualquer destes espectros e, inclusive, é feita menção à dificuldade de distinguir os atribuíveis ao diastereoisômero minoritário daqueles gerados por possíveis sub-produtos de reação⁹². De fato, nos espectros por nós registrados (500 MHz) não era possível identificar, com clareza, os sinais de um possível diastereoisômero minoritário.

Em vista do acima exposto, tentamos preparar o diastereoisômero minoritário da reação de adição de **42/57** e **45/58(S)**. Para tanto, nos baseamos em um precedente da literatura⁹⁶, em que o aduto, formado pelo par **(S)- 45/48a**, de configuração **(2R,3R)** foi isomerizado ao seu diastereoisômero **(2S,3R)** (**Esquema 54**).

ESQUEMA 54

No entanto, em nossas mãos, tais reações não foram bem sucedidas, conduzindo apenas à recuperação do isômero de partida, impurificado por produtos de degradação. Uma vez que não era possível determinar o excesso diastereomérico dos adutos de Michael, decidimos avaliá-lo, indiretamente, via o excesso enantiomérico do produto final (ácido piroglutâmico 3-substituído **60**).

Uma vez obtidos os adutos de Michael das reações efetuadas com os pares **42/57**, **42/58(S)** e **45/58(S)**, era necessário proceder à sua hidrólise. Nesta etapa enfrentamos alguns problemas experimentais. A metodologia de isolamento do produto de hidrólise, que é mais freqüentemente utilizada⁹², consiste na passagem de uma solução aquosa do produto de hidrólise por uma coluna de resina de troca iônica. No entanto, para o isolamento do piroglutamato **60(X=Cl)**, houve grandes perdas de produto quando se utilizou tal procedimento. Após várias tentativas infrutíferas, decidimos adotar uma metodologia alternativa, qual seja a precipitação do sal de níquel na forma de seu hidróxido, com posterior extração de **60(X=Cl)** com solvente orgânico, após acidulação do meio. Esta nova forma de isolamento mostrou-se muito adequada e, em todos os casos, o produto **60(X=Cl)** foi obtido em bom rendimento. Cabe ressaltar que esta metodologia alternativa é muito mais adequada a processos em maior escala do que a que emprega resina de troca iônica, em que é necessário resgatar o produto de sua solução aquosa, o que implica em gasto tempo e de energia para a eliminação deste solvente.

Nos casos em que foram empregados os pares **42/58(S)** e **45/58(S)** era desejável determinar o excesso enantiomérico do piroglutamato **60(X=Cl)**, diretamente no produto bruto da hidrólise, pois isto nos daria uma idéia sobre a

diastereosseletividade da reação de Michael. No entanto, todas as nossas tentativas de separação dos sinais de RMN de H-1 dos enantiômeros do produto racêmico, obtido pelo emprego do par **42/57**, foram infrutíferas.

Para determinar a configuração absoluta do produto majoritário das reações empregando os pares **42/58(S)** e **45/58(S)**, tornava-se necessário recrystalizar o produto hidrolisado e comparar o seu valor α_D com o descrito para o produto enantiomericamente puro.

Os resultados obtidos quando foi empregado o par **45/58(S)** merecem especial atenção. Em analogia com os resultados de literatura para o par **45/48**, seria previsível que o aduto majoritário da reação de adição de Michael para o par **45/58(S)** apresentasse a estereoquímica absoluta (*2R,3S*). No entanto, considerando que a utilização deste par era inédita, era necessário verificar se esta extrapolação era correta.

De fato, uma vez efetuada a reação e a hidrólise do produto bruto da reação, foi obtido o ácido (*2R,3S*)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico. Cabe ressaltar que este resultado reforça a proposição de um estado de transição de menor energia, do tipo “like”, como representado na **Figura 25** e o modelo mecanístico segundo o qual a configuração absoluta dos centros estereogênicos do aduto é comandada pela estereoquímica do acceptor e não pela do complexo-doador (vide **Tabela 17, pg.117**, comparação entre as linhas 1 e 2).

FIGURA 25. Estado de transição de menor energia para a reação do par **45/58(S)**

Da mesma forma, para o par **42/58(S)**, o produto principal da hidrólise do aduto bruto era o ácido (2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico. Este resultado estereoquímico também está de acordo com o modelo mecanístico proposto por Soloshonok et al.¹⁰⁰. Neste caso, o estado de transição de menor energia para a adição de Michael de **42** a **58(S)**, dever ser o representado na **figura 26**.

FIGURA 26. Estado de transição de menor energia para a reação do par **42/58(S)**

Uma vez obtido o ácido (2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico, bastaria, para a obtenção do (*S*)-baclofen, efetuar as etapas de descarboxilação e hidrólise da pirrolidinona resultante, etapas estas já bem descritas na literatura²⁴.

Uma análise comparativa dos resultados obtidos para os pares **45/58(S)** e **42/58(S)** demonstra que, em ambos os casos, é obtido o mesmo resultado estereoquímico, sendo possível obter o composto **60(X=Cl)**, sob forma de um único enantiômero. Em termos de rendimento global, é vantajoso empregar o par **42/58(S)**, já que a preparação do doador **42** pode ser feita em apenas duas etapas, enquanto que a preparação do complexo **45** exige uma etapa adicional (**vide esquemas 49 e 50, pg. 122**).

Os resultados obtidos para as reações de adição de Michael, utilizando N-acetamidomalonatos e tioésteres ou chalcona, sob condições de catálise de transferência de fase assimétrica, permitiram concluir que:

- (i) para que ocorra reação, o catalisador deve conter um grupo hidroxila livre que, provavelmente, estabelece uma ligação de hidrogênio com o oxigênio carbonílico do grupo acetila do doador, permitindo a formação de um par-iônico íntimo. O grupo NH, que agora passa a ter uma orientação espacial definida, deve estabelecer outra ligação de hidrogênio, desta feita com o aceptor, ativando-o para a adição. Para que ocorra diastereosseleção facial no aceptor, é também indispensável que haja uma interação do tipo π - π entre o grupo aromático ligado ao nitrogênio quaternário do catalisador e um anel aromático do aceptor. Este modelo, aplicável ao estado de transição de menor energia, difere dos anteriormente propostos para reações de adição de Michael à chalcona, sendo específico para reações em que se empregam N-acetamidomalonatos.
- (ii) Catalisadores derivados da cinchona, contendo os grupos metilantracenila ou 3,5-di-tert-butil-4-metoxibenzila, ligados ao nitrogênio quaternário, são ligeiramente mais efetivos na indução da assimetria, do que catalisadores N-benzilados. Este fato pode ser atribuído a uma melhor interação π - π aceptor/catalisador.
- (iii) O N-acetamidomalonato de dibenzila não é um doador adequado em reações de adição de Michael assimétrica à chalcona ou a tioésteres, quer seja catalisada por sais de efedrínio ou por sais de cinchonidínio. O baixo excesso enantiomérico, observado para tais reações, pode ser atribuído a uma diminuição da diferença de energia entre os estados de

transição diastereoméricos, como resultado de um maior número de interações estabilizadoras no estado de transição de maior energia para este doador, quando comparado ao análogo dietilado.

- (iv) Nas reações de adição do N-acetamidomalonato de dietila a tiolésteres, catalisadas por sais de efedríno contendo grupos arila ricos em elétrons, ligados ao nitrogênio quaternário, não se observou aumento do excesso enantiomérico, o que contraria os resultados da literatura para reações análogas, empregando a chalcona como acceptor. Este fato reforça a hipótese de que, nos tiolésteres, a existência de um átomo de enxofre, interposto entre o grupo carbonila e o grupo metila ou fenila, dificulta o estabelecimento de uma interação do tipo π - π ou do tipo π -alquila entre o catalisador e o acceptor. A ausência de tal ponto de fixação da face do acceptor resulta em um aumento da energia do estado de transição mais estável, quando comparado ao análogo, proposto para a mesma reação, empregando chalcona em lugar de um tioléster.

Os resultados obtidos para as reações de adição de Michael, utilizando complexos de níquel derivados da glicina **42** e **45** e os aceptores **57**, **58** e **59**, permitem concluir que :

- (i) As reações citadas acima resultaram na formação do aduto esperado em rendimentos quantitativos.
- (ii) A estereoquímica do aduto resultante par os pares **42/58(S)** e **45/58(S)** é comandada pela estereoquímica absoluta do auxiliar quiral, presente na estrutura do acceptor, e não pela do complexo/doador. Assim sendo, para a obtenção do (R)-baclofen seria adequado empregar os complexos **42** ou **45** e o acceptor **58(R)**.

(iii) A reação de adição de Michael utilizando o par **42/59** não apresentou qualquer estereosseletividade, o que pode ser atribuído à ausência de um grupo carbonila no auxiliar quiral, o que resulta em perda de homogeneidade conformacional do aceptor **59**.

(iv) A rota sintética proposta, embora não completada, parece ser adequada à síntese do (R)-baclofen, já que a etapa principal, qual seja a adição de Michael de complexos de níquel ao (S)-N-(E-4-clorocinamoil)piroglutamato de metila, conduz ao produto esperado em bom rendimento, em um processo economicamente interessante, já que os materiais de partida são de baixo custo, com recuperação integral do ligante e auxiliar quirais. Este tipo de processo está de acordo com alguns dos princípios da Química Sustentável.

CAPÍTULO 6

PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Instrumentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN de H-1) e de carbono-13 (RMN de C-13) foram registrados em instrumentos Bruker modelos AC-200, DRX-300 e DRX-500 ou Varian – Modelo AC-300.

As separações e purificações por cromatografia em coluna foram realizadas em sílica gel (70-230 mesh ou 230-400 mesh (Flash) da Fluka Chemika ou Aldrich.)

As determinações do ponto de fusão foram realizadas em um aparelho Electrothermal modelo 9100.

As determinações de excessos enantioméricos, via ressonância magnética nuclear (RMN de H-1), foram realizadas na presença do reagente de deslocamento quiral, tris[3-(heptafluoropropilhidróximetileno)-(+)-canforato de európio (Eu(hfc)₃).

As determinações de atividade óptica foram executadas em polarímetro digital JASCO modelo DIP-370.

6.2. Solventes e reagentes

6.2.1. Solventes utilizados¹¹⁰

Benzeno e tolueno foram aquecidos sob refluxo em presença de NaH e, em seguida, destilados e armazenados em contato com fio de sódio. Dimetóxietano (DME) foi secado por aquecimento sob refluxo na presença de CaH₂ e, em seguida, destilado e armazenado na presença de fio de sódio. Dimetilformamida (DMF) foi purificada por destilação. O tetraidrofurano (THF) foi previamente tratado com KOH e posteriormente destilado. O material destilado foi aquecido a refluxo na presença de Na metálico e destilado novamente sob atmosfera de N₂ seco. O metanol anidro foi preparado na presença de raspas de magnésio e quantidades catalíticas de iodo e,

posteriormente, destilado. Tetracloreto de carbono de grau espectroscópico foi secado com MgSO_4 e destilado.

6.2.2 – Reagentes

A chalcona foi preparada pelos alunos de graduação nos laboratórios didáticos, pela condensação entre benzaldeído e acetofenona. O cloreto de benzila foi secado com MgSO_4 e, em seguida, destilado. O cloreto de tionila foi destilado, utilizando coluna Vigreux, à pressão ambiente. Piridina e trietilamina foram submetidas a refluxo em presença de KOH, e em seguida, destiladas e armazenadas sobre peneiras moleculares ativadas. Os seguintes reagentes eram comerciais:

REAGENTE	PROCEDÊNCIA
ácido <i>trans</i> -cinâmico	Aldrich
ácido <i>trans</i> -4-cloro-cinâmico	Aldrich
brometo de 4-metóxi-benzila	Aldrich
N-acetamidomalonato de dietila	Aldrich
Cinchonidina	Aldrich
(-)-N-metilefedrina	Aldrich
Cloreto de benziltriethylamônio (TEBA)	Fluka
brometo de (-)-N-benzil,N-metilefedrínio	Fluka
(-)-mentol	Aldrich
ácido L-glutâmico	Aldrich
ácido picolínico	Aldrich
2-aminoacetofenona	Aldrich
2-aminobenzofenona	Aldrich
tris[3-(heptafluoropropilhidróximetileno)-(+)] canforato de európio $\text{Eu}(\text{hfc})_3$	Aldrich

6.3. Preparação dos reagentes não comerciais

6.3.1. Preparação dos Catalisadores de transferência de fase quirais

6.3.1.1. Brometo de O(9)-benzil-N-9-antracenilmetilcinchonidínio 29e.

6.3.1.1.1 – Preparação do cloreto de N-9-antracenilmetilcinchonidínio 29c⁸⁵

A uma suspensão de cinchonidina (3,91g,13,3mmol) em tolueno (40mL), contida em um balão monotubulado, munido de condensador de refluxo e tubo secante (CaCl₂ granulado), adicionou-se 9-clorometilantraceno (3,15g, 13,9mmol), e a mistura resultante foi refluxada por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada a 23° C, vertida sobre 200mL de éter dietílico e filtrada. O sólido amarelo formado foi coletado por filtração e secado, obtendo-se 5,34g do produto desejado. A fase líquida foi concentrada e, após cristalização por tratamento com CH₂Cl₂/Et₂O, a - 20°C, foram obtidos 0,9 g adicionais do produto, com rendimento global de 90% (literatura⁸⁵: 97%).

RMN de H-1 (200MHz,CDCl₃), δ ppm : 9,06(d,J=9.0 Hz, 1H), 8,85(m,2H), 8,71(d, J=9,0Hz,1H), 8,21 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,02 (d, J=4,4Hz,1H), 7,96 (s, 1H), 7,63(d,J=8,2Hz,1H), 7,60 (m,1H), 7,56 (d, J=8,2Hz,1H), 7,38 (m,1H), 7,24 (m,4H), 7,20 (m,2H),6,83 (d, J=13Hz, 1H), 6,67 (d, J=13Hz,1H), 5,42 (m,1H), 5,25 (dd, J=17,3Hz, 1H), 4,89 (dd, J=10 ; 1,3Hz,1H), 4,71(m,2H), 4,07(bd,J=13Hz,1H), 2,56 (dd, J=13 ; 11Hz, 1H), 2,40 (t aparente, J=11Hz, 1H), 2,12 (sl, 1H), 1,80(m,2H), 1,68 (sl, 1H), 1,09 (m,1H), 0,99 (m,1H).

[α]_D = -359,32(c 0.8, CHCl₃); (literatura⁸⁵, **[α]_D** = -363,00 (c=0,81, CHCl₃)).

p.f. = 166 °C (dec.); (literatura⁸⁵ **p.f.**= 168 °C).

6.3.1.1.2. Preparação do brometo de O(9)-benzil-N-9-antracenilmetilcinchonidínio 29e.

A uma suspensão de cloreto de N-9-antracenilmetilcinchonidínio (4,94g, 9,50mmol) em CH_2Cl_2 (30mL), contida em um balão monotubulado, munido de condensador de refluxo e tubo secante (CaCl_2 granulado), adicionou-se brometo de benzila (3,70mL, 31,1mmol) e KOH aquoso 50% (5,8mL, 52 mmol). A mistura resultante foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 4 horas, e durante este tempo todos os sólidos foram dissolvidos. Posteriormente diluiu-se o meio reacional em água (60mL) e a extraiu-se as substâncias orgânicas com CH_2Cl_2 (3x 50mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO_4 , filtrados e concentrados a aproximadamente 20-30mL. A mistura foi então vertida sobre éter dietílico (150mL), e o sólido amarelo obtido foi separado por filtração, obtendo-se 5,10g do produto desejado. A fase líquida foi concentrada e o sólido obtido foi recristalizado de MeOH/ Et_2O a -20°C , obtendo-se uma massa adicional de 1,2g, com rendimento global de 93%. (literatura⁸⁵: 95%.)

RMN de H-1 (200MHz, CD_3OD), δ ppm : 9,07(d, $J=3,5\text{Hz}$, 1H), 8,83(s, 1H), 8,75(d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 3H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,97-7,94(m, 2H), 7,79-7,77 (dd, $J=6,5$; $5,5\text{Hz}$, 2H), 7,71 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 7,62-7,48 (m, 4H), 7,31 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,06 (sl, 1H), 6,28 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5,92 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 5,00-4,94(m, 3H), 4,50 (t, $J=9,5\text{Hz}$, 1H), 4,41-4,36(m, 1H), 3,77-3,72(m, 1H), 3,13 (t, $J=11\text{Hz}$, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,38(m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,95(d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 1,64-1,52(m, 3H).

$[\alpha]_D = -208,74$ (c 1.3, CH_2Cl_2); (literatura⁸⁵, $[\alpha]_D = -210,00$ (c=1.3, CH_2Cl_2)).

6.3.1.2. Brometo de O(9)-alil-N-9-3,5-di-tert-butil-4-metoxibenzilcinchonidínio (29i).

6.3.1.2.1. Preparação do brometo de N-4-metóxi-3,5-di-tert-butilbenzilcinchonidínio 29h⁷¹.

A uma suspensão de cinchonidina (2.94g, 10mmol) em tolueno (70mL), contida em um balão monotubulado, munido de condensador de refluxo e tubo secante (CaCl_2 granulado), adicionou-se o brometo de 3,5-di-tert-butil-4-metóxi-benzila (4.38g, 14mmol), e a mistura foi mantida sob refluxo por 4 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e, após a remoção do solvente por destilação, o resíduo foi recristalizado de uma mistura de solventes constituída de éter dietílico/diclorometano, formando um sólido marrom escuro que foi purificado por cromatografia em coluna relâmpago de sílica, utilizando-se, como eluente, a mistura 93:7 diclorometano:metanol. Foram obtidos 5,3g do produto desejado em rendimento de 86%. (literatura⁷¹:91%)

RMN de H-1 (300MHz,CDCl₃), δ ppm : 8,81(d,J=4,4Hz,1H), 8,80(s,1H), 8,07-8,01(m,2H), 7,74(d,J=4,4Hz,1H), 7,62(s,2H), 7,61-7,58(m,2H), 6,71 (d,J=6,2Hz,1H), 6,51 (d,J=6,5Hz,1H), 5,72(d,J=11Hz,1H), 5,62-5,50(m,1H), 5,10(d,J=5,9Hz,1H), 5,08(s,1H), 5,01 (d,J=10Hz,1H), 4,86 (t,J=11Hz,1H), 3,79 (t,J=8,5Hz,1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (d,J=11Hz,1H), 3,45 (m,1H), 3,28 (m,1H), 2,60 (m,1H), 2,20-2,14 (m,2H), 2,00 (s,1H), 1,69 (m,1H), 1,30 (s,18H).

$[\alpha]_D = -75,9$ (c 2, CHCl_3). (literatura⁷¹, $[\alpha]_D = -77,8$ (c=2, CHCl_3)).

p.f. = 210 °C (dec.). (literatura⁷¹ **p.f.** = 210-212 °C).

6.3.1.2.2. Preparação do brometo de O (9)-alil-N-9-3,5-di-tert-butil-4-metóxi-10,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridíno 29i⁷¹.

A uma suspensão de brometo de N-4-metóxi-3,5-di-tert-butilbenzilcinchonidínio (3.03g, 5,0mmol) em CH₂Cl₂ (40mL), contida em um balão monotubulado, munido de condensador de refluxo e tubo secante (CaCl₂ granulado), adicionou-se o brometo de alila (0.64mL, 7.5mmol) e 2.8mL de uma solução de KOH aquoso 50%(25mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 5 horas e, posteriormente, diluída com água (40mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 40mL). O extrato orgânico foi secado com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se, como eluente, a mistura 93:7 diclorometano:metanol. Foram obtidos 5,3g do produto desejado em rendimento de 89%. (literatura⁷¹:92%)

RMN de H-1 (300MHz,CDCl₃), δ ppm : 9,01(d,J=4,4Hz,1H), 8,80(d,J=8,5Hz,1H), 8,20(d,J=8,4Hz,1H) 8,07-8,01(m,1H), 7,91(t,J=7,4Hz,1H), 7,75(s,3H), 6,41(d,J=11Hz,1H) 6,30(s, 1H) , 6.18(m,1H), 5,78(m,1H), 5,40-5,32(m,3H), 5,10 (d,J=10Hz,1H), 5,05 (d,J=8,3Hz,1H), 4,74 (d,J=11Hz,2H), 4,35-4,28(m,2H), 4,10-4,01(m,1H), 3,78(s, 3H), 3,47-3,34 (m,3H), 2,68 (s,1H), 2,20-2,14 (m,3H), 1,55 (sl,19H).

$[\alpha]_D = -139$ (c 2, CHCl₃). (literatura⁷¹, $[\alpha]_D = -142.5$ (c=2, CHCl₃)).

p.f. = 218 ° C (dec.). (literatura⁷¹ p.f.= 220-221 ° C).

6.3.1.3. Procedimento geral para a preparação dos catalisadores derivados da (-) N-metil efedrina⁸⁵(adaptado).

A uma suspensão de (-) N-metilefedrina (10mmol) em tolueno (40mL), contida em um balão monotubulado, munido de condensador de refluxo e tubo secante (CaCl₂ granulado), adicionou-se o haleto orgânico apropriado(14 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 8 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, o sólido formado foi separado por filtração e, posteriormente, recristalizado de etanol, obtendo-se o produto desejado.

6.3.1.3.1. Brometo de (-) N-4-metoxibenzil-N-metilefedrínio 28a:

Rendimento = 85% (3.22g).

RMN de H-1 (DMSO,300MHz), δ ppm : 7,58 (d, J = 5,1Hz, 2H), 7,47 (d,J= 4,5Hz,2H), 7,38 (t, J = 4,5Hz, 2H), 7,28 (t,J=4,2Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,1Hz, 2H), 6,12 (d, J = 3,0Hz, 1H), 5,64 (d, J = 3,0Hz, 1H), 4,76 (d, J = 7,5Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,5Hz,1H), 3,83 (m,1H), 3,80 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (s,3H), 1,22 (d, J= 3,9Hz, 3H).

RMN de C-13 (DMSO,75MHz), δ ppm : 206,4, 160,9, 142,4, 135,1, 128,5, 127,7, 126,3, 120,4, 114,5, 73,9, 68,6, 64,7, 55,7, 47,9, 7,45.

Análise Elementar	Experimental	Teórico
C (%)	59.81	60.00
H(%)	6.74	6.89
N(%)	3.69	3.68

$[\alpha]_D = - 8.2$ (c 4.5,CH₃OH).

p.f. = 236-238 °C .

6.3.1.3.2. Brometo de (-) N- α -naftil-N-metilefedrínio 28b:

Rendimento = 89% (3.72g).

RMN de H-1 (DMSO, 300MHz), δ ppm : 8,52 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,15 (d, J=4,8Hz, 1H), 8,06 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,92 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,70-7,61 (m, 3H), 7,55 (d, J=4,5Hz, 2H), 7,42 (t, J=4,5Hz, 2H), 7,33-7,30 (t, J=4,2Hz, 1H), 6,29 (d, J=2,7Hz, 1H), 5,76 (d, J=2,7Hz, 1H), 5,33 (d, J=8,1Hz, 1H), 5,20 (d, J=7,8Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,33 (d, J=3,9Hz, 3H).

RMN de C-13 (DMSO, 75MHz), δ ppm : 142,4, 134,4, 134,0, 133,5, 131,7, 129,4, 128,5, 127,8, 126,6, 126,3, 125,6, 124,7, 124,6, 75,0, 69,0, 61,6, 48,7, 48,0, 7,71.

Análise Elementar	Experimental	Teórico
C (%)	65.98	66.00
H(%)	6.52	6.54
N(%)	3.40	3.49

$[\alpha]_D = -22.4$ (c 4.5, CH₃OH)

p.f. = 207-208 °C.

6.3.1.3.3. Brometo de (-) N-β-naftil-N-metilefedrínio 28c:

Rendimento = 92% (3.8g).

RMN de H-1 (DMSO,300MHz), δ ppm : 8,24 (s,1H), 8,05 (d,J=5,1Hz, 1H), 8,03-7,98 (m,2H), 7,75-7,73 (dd,J=5,5;1,2Hz,1H), 7,65-7,59 (m,2H), 7,48 (d, J= 4,5Hz, 2H), 7,40 (t, J=4,8Hz, 2H), 7,31-7,28 (t,J=4,5Hz,1H), 6,18 (d, J=2,7Hz,1H), 5,68 (d,J=2,7Hz, 1H), 4,95 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,86 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,90-3,86 (m,1H), 3,16 (s,3H), 3,15 (s, 3H), 1,29 (d, J=4,2Hz, 3H).

RMN de C-13 (DMSO,75MHz), δ ppm : 142,4, 133,9, 133,7, 132,8, 130,2, 128,7, 128,6, 128,1, 127,9, 127,8, 127,2, 126,3, 126,2, 74,5, 68,8, 65,2, 48,3, 48,2, 7,49.

Análise Elementar	Experimental	Teórico
C (%)	65.71	66.00
H(%)	6.44	6.54
N(%)	3.40	3.40

[α]_D = - 16.6 (c 4.5,CH₃OH).

p.f. = 216-218 °C.

6.3.1.3.4. Brometo de (-) N-4-metóxi-3,5-di-tert-butilbenzil-N-metilefedrínio 28d:

Rendimento = 85% (3.22g).

RMN de H-1 (DMSO,300MHz), δ ppm : 7,45(s,2H), 7,40 (m,4H), 7,30 (m,1H), 6,11 (d, J = 2,7Hz,1H),5,60 (d, J= 2,7Hz, 1H), 4,64 (d, J= 7,5Hz, 1H), 4,56 (d, J = 7,5Hz, 1H), 3,71-3,70 (m,1H), 3,66 (s, 3H), 3,04 (s, 6H), 1,40 (s,18H), 1,23 (d, J= 3,9Hz, 3H).

RMN de C-13 (DMSO,75MHz), δ ppm : 160,7, 143,8, 142,4, 132,2, 128,6, 127,8, 126,1, 122,8, 74,1, 68,8, 65,6, 64,7, 48,1, 47,9, 35,9, 32,2, 7,32.

Análise Elementar	Experimental	Teórico
C (%)	65.68	65.85
H(%)	8.51	8.59
N(%)	2.74	2.84

$[\alpha]_D = -14,1$ (c 4.5,CH₃OH).

p.f. = 255-256 °C.

6.3.1.4. Preparação do 1-(Bromometil)naftaleno

A um balão monotubulado, provido de um condensador de refluxo acoplado a um tubo secante de cloreto de cálcio em sua extremidade, adicionou-se 1-metilnaftaleno (2.5g, 18mmol), NBS (3.2g, 18mmol) em CCl_4 (20mL) e peróxido de benzoíla (1.7mmol). A mistura reacional foi refluxada por 5 horas, a succinimida resultante foi filtrada e o líquido obtido foi evaporado sob vácuo. O sólido formado foi recristalizado de etanol, obtendo-se 84% (3.28g) do produto desejado.

RMN de H-1 (CDCl_3 , 200MHz), δ ppm : 8,1-7,2 (m, 7H), 4,89 (s, 2H).

p.f. = 58-59 ° C. (literatura¹¹¹ **p.f.** = 58-60 ° C).

6.3.1.4. Preparação do 2-(Bromometil)naftaleno.

6.3.1.5.

Seguindo procedimento análogo ao descrito no item **6.3.1.4.**, foi obtido o produto desejado em rendimento de 75% (3.71g).

RMN de H-1 (CCl_4 , 200MHz), δ ppm : 7,60-7,10 (m, 7H), 4,40 (s, 2H).

p.f. = 60-62 ° C (dec.). (literatura¹¹¹ **p.f.** = 60-62 ° C).

6.3.1.6. Preparação do éter 4-metóxi-3,5-di-tert-butil tolueno

A um balão monotubulado, contendo uma suspensão de 3,5-ditertbutil-4-hidroxi-tolueno (2.20g, 10mmol) em diclorometano (10mL), foi adicionado KOH (2.80g, 50 mmol), cloreto de tetrabutilamônio (0.55g, 2,0 mmol) e, vagarosamente, iodometano (2.7mL, 45mmol). A mistura reacional foi agitada por 5 horas, diluiu-se o meio reacional com 30 mL de água e extraiu-se a solução aquosa com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, utilizando-se n-hexano como eluente. O produto desejado foi obtido em rendimento de 75%.

RMN de H-1 (CDCl_3 , 200MHz), δ ppm : 7,05(s,2H), 3, 85(s,3H), 2,30(s,3H), 1,47(s,18H).

RMN de C-13 (CDCl_3 ; 50MHz), δ ppm : 157,1, 144,2, 131,3, 127,0, 62,1, 35,4, 27,7, 21,1.

6.3.1.7. Preparação do brometo de 4-metóxi-3,5-di-tert-butilbenzila.

Seguindo procedimento análogo ao descrito no item **6.3.1.4.**, foi obtido o produto desejado em rendimento de 85%.

RMN de H-1 (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm: 7,15(s,2H), 4,48(s,2H), 3,65(s,3H), 1,55(s,18H).

RMN de C-13 (CDCl₃, 50MHz), δ ppm : 157,3, 144,2, 131,5, 127,1, 62,1, 39,9, 35,6, 21,3.

6.3.2. Preparação dos reagentes de partida das reações efetuadas em condições de catálise por transferência de fase.

6.3.2.1. Preparação do cloreto de cinamoíla⁸¹.

Em um balão monotubulado, conectado a um condensador de refluxo com tubo secante (CaCl₂ granulado) na extremidade, foi introduzida uma suspensão de ácido *trans*-cinâmico (7,4g, 50 mmol) em 50 mL de benzeno absoluto. A seguir, gotejou-se SOCl₂ (5,36mL, 75 mmol), sobre esta suspensão, sob contínua agitação. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 4 horas. Após uma primeira remoção do solvente, foram adicionadas outras duas porções de 20mL de benzeno absoluto, cuja remoção, em evaporador rotativo, auxiliou na eliminação do cloreto de tionila em excesso. O material bruto foi destilado, obtendo-se 15g de um sólido amarelo 90%. (literatura ⁸¹: 94%).

RMN de H-1 (200MHz,CCl₄), δ ppm : 7,62 (d, J=17Hz, 1H), 7,30-7.25 (m,5H), 6,42 (d, J=17Hz, 1H).

p.f. = 34 ° C. (literatura⁸¹ **p.f.**= 32-34 ° C).

p.e. = 123-125 ° C /1 mmHg. (literatura⁸¹ **p.e.**= 122-125 ° C /1mmHg).

6.3.2.2. Preparação do tiocinamato de metila 38a⁸¹

A uma solução de cloreto de cinamoíla (7,47g, 50mmol) em 15 mL de DME, contida em um balão tritubulado, conectado a um dedo frio com um tubo secante (CaCl₂ granulado) na extremidade, gelo-seco e acetona e a um funil de adição equalizado, adicionou-se, sob agitação magnética e a uma temperatura abaixo de 20° C, metanotiol (2.64g,55mmol) e, posteriormente, 4,5mL de piridina. A mistura reacional foi agitada por 1h e então diluiu-se o meio reacional com água (1000 mL), ocorrendo a formação imediata de um sólido amarelo. O sólido obtido foi separado por filtração e recristalizado de etanol, obtendo-se 78% de um sólido amarelo claro. (literatura⁸¹:72%)

RMN de H-1 (200MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,59(d,J=16Hz,1H), 7,49-7,42(m,2H), 7,35-7,31(m,3H), 6,70(d,J=16Hz, 1H), 2,38(s,3H).

p.f. = 42-43 °C. (literatura⁸¹ **p.f.**= 42-44 °C).

6.3.2.3. Preparação do tiocinamato de fenila 38b⁸¹

A uma solução de cloreto de cinamoíla (7,47g, 50mmol) em 15 mL de DME, contida em um balão tritubulado conectado a um tubo secante (CaCl₂ granulado) e a um funil de adição equalizado, adicionou-se, sob agitação magnética, tiofenol (5.13mL, 50mmol) e, posteriormente, 4,5mL de piridina. A mistura reacional foi agitada por 1h e então diluiu-se o meio reacional com água (1000 mL), ocorrendo a formação imediata de um sólido amarelo. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado de etanol, obtendo-se 80% de um sólido amarelo claro. (literatura⁸¹: 80%)

RMN de H-1 (200MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,65(d,J=16Hz,1H), 7,50-7,32(m,10H), 6,75(d,J=16Hz, 1H).

p.f. = 90-92 °C. (literatura⁸¹ **p.f.**= 90-93 °C).

6.3.2.4. Preparação do cinamato de mentila 59¹⁰⁹

A uma solução de cloreto de cinamoíla (1.67g, 10mmol) em tolueno seco (5mL), contida em um balão monotubulado conectado a um condensador de refluxo com um tubo secante (CaCl_2 gradnulado) em sua extremidade, adicionou-se uma solução de mentol (1.56g, 10mmol) em tolueno seco (5mL) e a solução resultante foi agitada por 48 horas. O benzeno foi removido sob vácuo, em evaporador rotativo. O material bruto foi destilado, obtendo-se 80% (2.29g) do produto desejado. (literatura¹⁰⁹: 87%)

RMN de H-1 (300MHz, CDCl_3), δ ppm : 7,68(d, J=15Hz, 1H), 7,52-7,48(m, 2H), 7,39-7,33(m, 3H), 6,43(d, J=15Hz, 1H), 4,83(td, J=12Hz; 12Hz; 3Hz, 1H), 2,08-2,04(m, 1H), 1,99-1,89(m, 1H), 1,72-1,65(m, 2H), 1,57-1,41(m, 2H), 1,16-1,03(m, 2H), 0,92(d, J=9,0Hz, 6H), 0,93-0,90(m, 1H), 0,80(d, J=9,0Hz, 3H).

RMN de C-13 (50MHz; CDCl_3), δ ppm : 166,6, 144,4, 134,6, 130,2, 128,9, 128,1, 118,8, 74,3, 47,3, 41,1, 34,4, 31,5, 26,5, 23,7, 21,2, 20,9, 16,6.

$[\alpha]_D$ = -59.02 (c 1.00, CHCl_3). (literatura¹⁰⁹, -59.29 (c 1.063, CHCl_3)).

p.e. = 183°C/1mmHg. (literatura¹⁰⁹, p.e. = 180°C/1mmHg.).

6.3.2.5. Preparação do N-acetamidomalonato de dibenzila⁸⁷

Uma solução de 21,7g de N-acetamidomalonato de dietila, em 60 mL de álcool benzílico, contida em um balão monotubulado, conectado a um condensador de refluxo e mantido sob nitrogênio, foi aquecida em banho de óleo a 190-210°C. O etanol, resultante da reação de transesterificação, foi removido por destilação através do uso de uma coluna de Vigreux. O álcool benzílico residual foi destilado a 20mmHg e a uma temperatura entre 185-190° C. O resíduo obtido foi recristalizado duas vezes de isopropanol e uma de tolueno, obtendo-se o produto desejado em 57% de rendimento.

RMN de H-1 (200MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,45-7,20 (m, 10H), 6,55 (s,1H), 5,30(d,J=7,0Hz,1H), 5,19(s,4H), 2,08 (s,3H).

RMN de C-13 (200MHz,CDCl₃), δ ppm : 170,0, 166,1, 134,5, 128,5, 128,4, 128,0, 68,0, 56,4, 22,5.

p.f. = 111-113 °C. (literatura⁸⁷ **p.f.= 110-113 °C).**

6.3.3 Reações de Michael efetuadas em condições de catálise por transferência de fase.

6.3.3.1. Reação de Michael entre N-acetamidomalonato de dietila e chalcona⁶⁵.

A um balão monotubulado de 10mL, foram adicionados chalcona (0,21g, 1,00mmol), N-acetamidomalonato de dietila (0,217g, 1,00mmol), KOH (0.003g, 0.06mmol) e o respectivo sal quaternário de amônio quiral (20% em mol). A mistura reacional, na ausência de solvente, foi agitada (agitador magnético) a 60°C por 1 hora. O meio reacional foi resfriado até a temperatura ambiente e, posteriormente, foram adicionados 15mL de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico e, em seguida com água. O extrato orgânico foi secado com MgSO₄ e o solvente eliminado em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando uma mistura de tolueno/acetato de etila na proporção de 8:1 ou clorofórmio.

Seguindo procedimento descrito no item **6.3.3.1.**, foram realizados os experimentos :

a) empregando o catalisador **29c**, com rendimento de 55%.

b) empregando o catalisador **29h**, com rendimento de 53%.

RMN de H-1 (200MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,93(d, J=7,0Hz, 2H), 7,51-7,49(m, 3H), 7,22(sl, 5H), 6,67(s, 1H), 4,52(dd, J=11Hz, 2,2Hz, 1H), 4,4-4,0(m, 5H), 3,30(dd, J=17Hz, 12Hz, 1H), 2,16(s, 3H), 1,4-1,2(m, 6H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃), δ ppm : 197,6, 169,4, 167,3, 166,3, 137,9, 136,6, 132,5, 128,5, 128,1, 128,0, 127,8, 127,3, 68,5, 62,7, 61,9, 46,0, 40,6, 23,0, 13,7, 13,5,
p.f. = 90-92 °C. (literatura **p.f.**= 90-93 °C).

6.3.3.2. Reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dibenzila e chalcona.

A um balão monotubulado de 10mL, foram adicionados chalcona (1,04g, 5,00mmol), N-acetamidomalonato de dibenzila (0.341g, 1,00mmol), KOH (0.003g, 0.06mmol) e o respectivo sal quaternário de amônio quirais (20% em mol com relação ao N-acetamidomalonato de dibenzila). A mistura reacional, na ausência de solvente foi agitada (agitador magnético) a 60° C por 1 hora e, posteriormente, foram adicionados 15mL de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico e, a seguir, com água. O extrato orgânico foi secado com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando uma mistura de tolueno/acetato de etila na proporção de 8:1 ou clorofórmio. Seguindo procedimento descrito no item **6.3.3.2.**, foram realizados os experimentos:

- a) empregando o catalisador **29c**, com rendimento de 47%.
- b) empregando o catalisador **28**, com rendimento de 51%.
- c) empregando o catalisador **28a**, com rendimento de 53%.
- d) empregando o catalisador **28b**, com rendimento de 56%.
- e) empregando o catalisador **28c**, com rendimento de 45%.
- f) empregando o catalisador **28d**, com rendimento de 50%.

RMN de H-1 (200MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,86(d,J=7Hz,2H), 7,50-7,13(m,18H), 6,64(sl,1H), 5,24(d,J=12Hz,1H), 5,08(d,J=12Hz,1H), 4,97(s,2H), 4,55(dd,J=11,2.2Hz,1H), 4,24(dd,J=17 ; 2,2Hz,1H), 3,41(dd,J=17 ; 11,4Hz,1H), 2,12(s,3H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃), δ ppm: 197,5, 169,6, 167,1, 166,3, 137,9, 136,7, 134,8, 134,0, 132,6, 128,6, 128,6, 128,5, 128,4, 128,4, 128,2, 128,0, 127,5, 68,8, 68,3, 67,9, 46,0, 40,6, 23,1.

p.f. = 142-144 °C.

6.3.3.3. Tentativa de reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dietila e cinamato de mentila.

A um balão monotubulado de 10mL foram adicionados cinamato de mentila (0,286g, 1mmol), N-acetamidomalonato de dietila (0,217g, 1mmol), KOH (0.003g, 0.06mmol) e o respectivo sal quaternário de amônio quiral (6% em mol). A mistura reacional na ausência de solvente foi agitada a 60°C por 10 horas com agitação magnética, e posteriormente foi adicionado 15mL de diclorometano e lavou-se a fase orgânica com uma solução de HCl e água. O extrato orgânico foi secado com MgSO₄ e rotoevaporado. Não foi observado formação do aduto suficiente para o seu isolamento.

6.3.3.4. Reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dietila e tiocinamato de metila **38a**⁸¹.

A um balão monotubulado de 10mL foram adicionados tiocinamato de metila (0.178g, 1mmol), N-acetamidomalonato de dietila (0.217g, 1mmol), KOH (0.003g, 0.06mmol) e o respectivo sal quaternário de amônio quiral (6% em mol). A mistura reacional na ausência de solvente foi agitada a 60°C por 1 hora com agitação magnética, e posteriormente foi adicionado 15mL de diclorometano, lavou-se a fase orgânica com uma solução de ácido clorídrico e água. O extrato orgânico foi secado com MgSO₄ e rotoevaporado. O produto foi purificado por cromatografia em sílica utilizando uma mistura de tolueno/acetato de etila na proporção de 8:1 ou clorofórmio. Seguindo procedimento descrito no item **6.3.3.4.**, foram realizados os experimentos;

- a) empregando o catalisador **29c**, com rendimento de 27%.
- b) empregando o catalisador **28**, com rendimento de 41%.
- c) empregando o catalisador **28a**, com rendimento de 23%.
- d) empregando o catalisador **28b**, com rendimento de 25%.
- e) empregando o catalisador **28c**, com rendimento de 28%.
- f) empregando o catalisador **28d**, com rendimento de 27%.

RMN de H-1 (200MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,33-7,30 (m,3H), 7,20-7,15 (m,2H), 4,30 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,90 (t, J=9,0Hz, 1H), 3,83-3,64 (m,2H), 3,04 (d,J=9,0Hz,2H), 2,57 (s,3H), 1,30 (t,J=7,0Hz, 3H), 0,87 (t,J=7,0Hz, 3H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃), δ ppm : 173,4, 171,3, 166,9, 164,8, 135,7, 128,5, 128,4, 128,3, 75,1, 62,5, 61,9, 44,5, 37,5, 25,0, 13,9,13,4.

p.f. = 106 °C. (literatura⁸¹ **p.f.**= 106-107 °C).

6.3.3.5. Reação de Michael entre o N-acetamidomalonato de dietila e tiocinamato de fenila 38b⁸¹.

A um balão monotubulado de 10mL foram adicionados tiocinamato de fenila (0.240g, 1mmol), N-acetamidomalonato de dietila (0.217g, 1mmol), KOH (0.003g, 0.06mmol) e o respectivo sal quaternário de amônio quiral (20% em mol). A mistura reacional na ausência de solvente foi agitada a 60°C por 1 hora com agitação magnética, e posteriormente foi adicionado 15mL de diclorometano e lavou-se a fase orgânica com uma solução de ácido clorídrico e água. O extrato orgânico foi secado com MgSO₄ e rotoevaporado. O produto foi purificado por cromatografia em sílica utilizando uma mistura de tolueno/acetato de etila na proporção de 8:1 ou clorofórmio.

Seguindo procedimento descrito no item **6.3.3.2.**, foram realizados os experimentos:

- a) empregando o catalisador **29c**, com rendimento de 25%.
- b) empregando o catalisador **28**, com rendimento de 17%.
- c) empregando o catalisador **28a**, com rendimento de 30%.
- d) empregando o catalisador **28b**, com rendimento de 25%.
- e) empregando o catalisador **28c**, com rendimento de 32%.
- f) empregando o catalisador **28d** com rendimento de 35%.

6.3.4. Procedimento para a preparação dos materiais de partida para as adições de Michael utilizando complexos de Ni(II), derivados da glicina.

6.3.4.1 Preparação do complexo de Ni(II) aquiral 42⁹².

6.3.4.1.1 Preparação do ligante PAAP (amida formada pela reação do ácido picolínico e 2-aminoacetofenona) 52⁸⁹.

A um balão tritubulado, conectado a um condensador de refluxo, sob atmosfera de N₂, e contendo 200ml de CH₂Cl₂, 4,04g de trietilamina (40mmol) e 2,95g de ácido picolínico (24mmol), foram adicionados, nessa ordem e a 0° C, 4,56g de cloreto de tosilato (24mmol) e 2,70g de 2-aminoacetofenona (20mmol). A mistura reacional foi aquecida a 40-50°C por 10 h. Posteriormente, adicionou-se uma solução de ácido acético 5%, e a fase orgânica foi lavada três vezes com água. O solvente foi removido à pressão reduzida e o sólido resultante foi lavado com éter dietílico, obtendo-se 4,4g do PAAP (91%).

RMN de H-1 (200MHz,CDCl₃) , δ ppm : 13,5 (sl,1H), 9,03 (dd, J=8,5, 1,0Hz,1H), 8,82-8,80 (m, 1H), 8,29 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,97 (dd, J= 7,8Hz, 1,5Hz, 1H), 7,90 (td, J=8,7Hz, 1,7Hz, 1H), 7,66-7,60 (m,1H), 7,51-7,47 (m,1H), 7,21-7,16 (m,1H), 2,73 (s, 3H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃), δ ppm : 202,1, 163,1, 149,7, 148,0, 140,1, 136,5, 134,5, 131,3, 125,7, 123,0, 122,5, 121,2, 28,3.

p.f. = 111-112 °C. (literatura⁸⁹ **p.f.= 112.4 °C**).

6.3.4.1.2. Preparação do complexo aquiral de Ni(II) 42.

A uma suspensão do ligante PAAP (4,8g, 20mmol), glicina (7,5g, 100mmol) e $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (9,5g, 40mmol) em metanol (100mL), contida em um balão monotubulado, conectado a um condensador de refluxo com tubo secante (CaCl_2 granulado), foi adicionada uma suspensão de NaOH (5,6g, 40 mmol) em metanol (40mL), a 60° C. A mistura reacional foi mantida nesta temperatura por 4 horas e à temperatura ambiente por 12 horas. Posteriormente, o meio reacional foi vertido sobre uma mistura de água/gelo (100mL) e ácido acético glacial (10mL) e agitado por 10 minutos. O sólido obtido foi separado por filtração e secado sobre P_2O_5 em dessecador mantido sob vácuo. O produto desejado foi obtido em 92% de rendimento (6,3g).

RMN de H-1 (200MHz, CDCl_3), δ ppm : 8,68 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,97-7,92(m,1H), 7,80(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7,62(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,40-7,31(m,2H), 7,00 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

RMN de C-13 (50MHz, CDCl_3), δ ppm : 177,1, 170,6, 169,9, 153,3, 147,2, 142,2, 140,5, 132,7, 130,1, 127,0, 126,4, 124,5, 124,0, 122,0, 60,7, 19,1.

p.f. = >290 ° C. (literatura⁹² **p.f.=** >290 ° C).

6.3.4.2. Preparação do complexo de Ni(II) quiral 45.

6.3.4.2.1. Preparação da BP (N-benzilprolina)¹⁰⁵.

A uma solução de prolina (1.73g, 15mmol) e de KOH (2.54g, 45mmol) em 100mL de isopropanol, a 40°C, contida em um balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e funil de adição equalizado, foi adicionado, lentamente e sob a mesma temperatura, cloreto de benzila (2.08g, 18mmol) recém destilado. A reação foi agitada por mais 6 horas. Posteriormente, a mistura foi neutralizada com HCl concentrado (1,88mL) até atingir pH = 5-6. A seguir, adicionou-se CHCl₃ (4mL). A solução obtida foi mantida em repouso por 12 horas, filtrou-se e o precipitado foi lavado com clorofórmio. As fases orgânicas foram combinadas e o solvente removido. O resíduo foi tratado com acetona e o precipitado de BP obtido foi separado por filtração e lavado com o mesmo solvente. O sólido foi secado sobre P₂O₅ em dessecador mantido sob vácuo, obtendo-se o produto desejado em 89% de rendimento.

RMN de H-1 (300MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,49-7,37 (m,5H), 4,37-4,28(m,2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,01-2,98 (m,1H), 2,42-2,24 (m,2H), 2,22-1,92(m,2H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃), δ ppm : 177,2, 131,0, 130,5, 129,5, 129,2, 67,1, 57,8, 53,4, 28,9, 23,0.

$[\alpha]_D$ = -25 (c 1, etanol absoluto). (literatura¹⁰⁵, **$[\alpha]_D$ = -25,8** (c=1, etanol absoluto)).

p.f. = 175 °C . (literatura¹⁰⁵, **p.f.** = 174-175 °C).

6.3.4.2.2. Preparação do BPB (amida formada pela reação da N-benzilprolina e 2-aminobenzofenona) 61.

A uma solução de N-benzilprolina (7.8g, 40mmol) em CH_2Cl_2 (40mL), contida em um balão tritubulado, munido de um condensador de refluxo e funil de adição equalizado, adicionou-se lentamente SOCl_2 recém destilado (3.55g, 50mmol), sob agitação mecânica e à temperatura de -20 à -30°C , por um período de 30 minutos. A seguir, uma solução de 2-aminobenzofenona (5,0g, 25mmol), em CH_2Cl_2 (20mL), foi adicionada ao meio reacional mantendo-se a mesma temperatura. O sistema foi mantido sob agitação por mais 10 horas à temperatura ambiente. Uma solução de Na_2CO_3 (8g, 76mmol) em água (30mL) foi adicionada à mistura a 0°C , a fase orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com diclorometano (3x 7,5mL). As soluções orgânicas resultantes foram combinadas eo solvente removido. O resíduo foi cristalizado empregando-se etanol. O sólido cristalino foi separado por filtração e a fase alcoólica foi novamente concentrada em evaporador rotativo e o sólido resultante foi cristalizado. O produto cristalino combinado foi secado com P_2O_5 sob vácuo, obtendo-se 7,7g (78%) do produto desejado.

RMN de H-1 (300MHz, CDCl_3), δ ppm : 11,53 (sl,1H), 8,55 (d,J=8,1Hz,1H), 7,78 (d,J=8,1Hz, 2H), 7,63-7,47 (m,6H), 7,39-7,37 (m,2H), 7,14-7,06 (m, 4H), 3,92 (d, J= 13Hz, 1H), 3,59 (d, J= 13Hz, 1H), 3,32-3,21 (m,2H), 2,42-2,38(m,1H),2,32-2,19(m,1H),1,97-1,95 (m,1H), 1,74-1,85 (m,1H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃) , δ ppm : 197,9, 174,4, 139,0, 138,4, 137,9, 133,2, 132,4, 130,0, 129,0, 128,0, 127,0, 125,1, 122,1, 121,3, 68,1, 59,7, 53,7, 30,8, 24,0.

$[\alpha]_D = -130$ (c=1, metanol absoluto). (literatura¹⁰⁵, $[\alpha]_D = -134.5$ (c=1, metanol absoluto).

p.f. = 100-101 °C . (literatura¹⁰⁵, **p.f.** = 101-102 °C).

6.3.4.2.3. Preparação do complexo de Ni(II) quiral 45.

A uma solução, em metanol (70mL), de BPB (7.68g, 20mmol), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (11.63g, 40mmol), glicina (7.5g, 100mmol), contida em um balão monotubulado, munido de condensador de refluxo, foi adicionada, lentamente, a 40-50°C, uma solução de KOH (7.84g, 140mmol) em metanol (30mL), sob agitação mecânica e atmosfera inerte. Posteriormente, a mistura reacional foi mantida a 55-65°C por 1 hora, resfriada, neutralizada com ácido acético (8mL, 140mmol) e diluída com água para um volume de 300mL. Após 6 horas, o sólido formado foi separado por filtração e lavado com água. O complexo quiral foi purificado por cromatografia em coluna relâmpago de sílica, utilizando-se, como eluente, a mistura 5:1 clorofórmio/acetona, obtendo-se 8.9g (89%) do produto desejado.

RMN de H-1 (300MHz,CDCl₃), δ ppm : 8,29 (d,J= 8,7Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,2Hz, 2H), 7,51-7,40 (m,5H), 7,32-7,27(m,1H), 7,20-7,17 (m,1H), 7,11-7,09 (m,1H), 6,98 (m,1H), 6,81-

6,78 (m,1H), 6,72-6,67 (m,1H),4,48(d, J=13Hz,1H), 3,81-3,64 (m,4H),3,49-3,33(m,2H),2,57-2,43(m,2H), 2,20-2,00(m,2H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃) , δ ppm : 181,4, 177,5, 171,7, 142,4, 134,5, 133,3, 133,1, 132,2, 131,7, 129,7, 129,6, 129,3, 129,1, 128,9, 126,2, 125,6, 125,1, 124,2, 120,9, 76,6, 69,9, 63,1, 61,2, 57,5, 30,7, 23,6.

$[\alpha]_D = +2125$ (c 0.11, MeOH). (literatura¹⁰⁵, $[\alpha]_D = +2136$ (c=0.1, MeOH)).

6.3.4.3. Preparação da N-(*E*-4-clorocimamoil)pirrolidin-2-ona 57⁹².

A uma solução da 2-pirrolidinona (1.52mL, 20mmol) em THF (60mL), contida em um balão monotubulado e sob atmosfera inerte, foi adicionado, a -78°C, n-BuLi (8mL, 2.5M em hexano, 20mmol). A mistura reacional foi agitada, à mesma temperatura, por 30 minutos. Posteriormente, foi adicionada uma solução de cloreto de 4-clorocinamoíla (4.42g, 22mmol) em THF (20mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 horas adicionais a -78°C. À temperatura ambiente, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e o material bruto foi concentrado sob vácuo. O produto foi dissolvido em éter, lavado com soluções aquosas concentradas de NaHCO₃ e NaCl. A fase orgânica foi concentrada e sólido formado foi recristalizado de acetato de etila/hexano, obtendo-se o produto desejado em rendimento de 75%.

RMN de H-1 (300MHz,CDCl₃) , δ ppm : 7,91(d,J=16Hz,1H), 7,76(d,J=16Hz,1H), 7,53(d,J=8,4Hz,2H), 7,35(d,J=8,7Hz,2H), 3,92(t,J=7,2Hz,2H), 2,66(t,J=7,8Hz,2H), 2,19-2,01(m,2H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃) , δ ppm : 175,5, 165,8, 143,6, 135,9, 133,2, 129,5, 128,9,119,4, 45,6, 33,7, 17,0.

p.f. = 143-144 °C . (literatura¹⁰⁶, **p.f.** =142-144 °C).

6.3.4.4. Preparação do (S)-piroglutamato de metila (adaptado)^{104b}.

A uma suspensão do ácido (S)-glutâmico (5.88g,40mmol), em 50 mL de metanol absoluto, contida em um balão tritubulado, munido de um condensador de refluxo e tubo secante (CaCl₂ granulado), foi adicionado lentamente, a 0°C, cloreto de tionila (5.8mL,80mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução amarelada resultante foi neutralizada com uma solução KOH em metanol, o sal formado foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O produto oleoso resultante foi destilado à pressão reduzida, obtendo-se o produto desejado em rendimento de 70%.

RMN de H-1(300MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,68(sl,1H), 4,30(dd,J=8,5Hz,5,0Hz,1H), 3,77(s,3H), 2,51-2,34(m,3H), 2,25-2,12(m,1H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃), δ ppm : 178,4, 172,4, 55,3, 52,0, 29,0, 24,4.

$[\alpha]_D = -8.0$ (c 1,CH₂Cl₂), (literatura¹¹², **$[\alpha]_D = -8.2$** (c 1,CH₂Cl₂)).

p.e.= 143°C/2mmHg, (literatura^{104c}, p.e.=139-140 ° C /2mmHg).

6.3.4.5. Preparação do (S)- N-(E-4-clorocimamoil)piroglutamato de metila 58¹⁰⁷.

A uma solução do (S)-piroglutamato de metila(0.5g, 3.49mmol), trietilamina (1.76g, 17.45mmol) e LiCl (0.44g, 10.47mmol) em THF (5mL), contida em um balão monotubulado, foi adicionado lentamente o cloreto de p-clorocinamoíla (0.58g, 3.49mmol) em THF (5mL) a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por TLC, e posteriormente adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 1N, e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica resultante foi lavada com uma solução de NaHCO₃ e secada com MgSO₄. O produto bruto foi purificado por cromatografia ou recristalização de acetato de etila/hexano, obtendo-se 96% do produto desejado.

RMN de H-1 (300MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,89 (d, J= 16Hz,1H), 7,76 (d, J=16Hz,1H), 7,53 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,36(d, J= 8,4Hz, 2H), 4,86(dd, J = 9,6, 3Hz, 1H), 3,79 (s,3H), 2,85-2,73 (m,1H), 2,67-2,57 (m,1H), 2,45-2,31 (m,1H), 2,16-2,06 (m,1H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃), δ ppm : 174,5, 171,5, 165,6, 144,8, 136,4, 133,1, 129,7, 129,0, 118,8, 58,2, 52,6, 32,1, 21,3.

Análise Elementar	Experimental	Teórico
C (%)	58.67	58.54
H(%)	4.53	4.58
N(%)	4.48	4.55

$[\alpha]_D = -6.1$ (c 1.8,acetato de etila).

p.f. = 169-171 °C .

6.3.5. Procedimento geral para a reação de Michael utilizando complexos de Ni(II) derivados da glicina e os aceptores 57-59.

A uma solução do complexo de Ni(II) (0.50mmol) em DMF (3mL), contida em um balão monotubulado,foi adicionado o respectivo acceptor (0.52mmol) e, após agitação do meio reacional por 10 minutos, à temperatura ambiente, adicionou-se DBU (0.01mL,0.07mmol). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (clorofórmio/acetona 2:1) e, após total consumo do complexo de Ni(II), foi adicionada,à mistura, uma solução de ácido acético 10% (60mL). O sólido cristalino resultante foi separado por filtração, lavado repetidamente com água e secado sobre P₂O₅ em dessecador mantido sob vácuo.

6.3.5.1. Obtenção do aduto de Michael para o par 42/57.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,56(d, J=6,0Hz, 1H), 7,94(t, J=7,5Hz, 1H), 7,75(t, J=7,5Hz, 1H), 7,56-7,50(m, 2H), 7,44(d, J=9,0Hz, 2H), 7,39-7,26(m, 3H), 7,10(d, J=9,0Hz, 2H), 7,05-7,00(m, 1H), 4,69(d, J=3,0Hz, 1H), 4,36(dd, J=18,9,0Hz, 1H), 3,90-3,68(m, 3H), 3,39(d, 18Hz, 1H), 2,88(s, 3H), 2,68-2,53(m, 2H), 2,18-1,95(m, 2H).

RMN de ^{13}C (50MHz, CDCl_3), δ ppm : 176,7, 175,5, 173,2, 169,5, 168,9, 153,2, 146,6, 142,2, 140,4, 138,1, 134,0, 132,8, 132,2, 130,4, 128,5, 127,6, 126,4, 124,1, 124,0, 122,0, 74,6, 45,6, 45,0, 38,2, 33,7, 18,5, 17,4.

p.f. = 257-258° C .

6.3.5.2. Obtenção do aduto de Michael para o par 42/58.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3), δ ppm : 8,56(d, J=8,5Hz, 1H), 7,94(td, J=7,6 ; 0,8Hz, 1H), 7,77(td, J=7,2 ; 0,6Hz, 1H), 7,71(dd, J=8,2 ; 1,1Hz, 1H), 7,54-7,51(m, 1H), 7,42(d, J=8,6Hz, 2H), 7,37-7,33(m, 1H), 7,30-7,27(m, 1H), 7,10(d, J=8,4Hz, 2H), 7,02(t, J=7,6Hz, 1H), 4,79(dd, J=9,5 ; 3,0Hz, 1H), 4,64(d, J=4,3Hz, 1H), 4,38(dd, J=19 ; 12Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77-

3,74(m,1H),3,43(dd,J=19,2,5Hz,1H),2,82(s,3H),2,74-2,55(m,2H),2,49-2,35(m,1H),2,15-2,05(m,1H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃) , δ ppm : 176,6, 174,2, 172,8, 171,6, 169,3, 168,6, 153,0, 146,4, 142,0, 140,3, 137,7, 133,8, 132,7, 132,0, 130,2, 128,3, 127,3, 126,2, 124,0, 123,8, 121,8, 74,2, 57,8, 52,8, 44,3, 37,8, 31,7, 21,5, 18,4.

$[\alpha]_D$ = -1835 (c 0,017, acetato de etila).

p.f. = 265-267° C .

C₃₁H₂₇ClN₄NiO₇.3/2H₂O

Análise Elementar	Experimental	Teórico
C (%)	54.12	54.06
H(%)	4.01	4.39
N(%)	7.81	8.16

6.3.5.3. Obtenção do aduto de Michael para o par 45/58.

RMN de H-1(300MHz, CDCl₃), δ ppm : 8,37(d,J=8,0Hz,1H),7,48-7,44(m,6H),7,36-7,35(m,2H),7,28(sl,3H),7,26-7,20(m,4H),6,28-6,26(m,2H),4,39(d,J=8,0Hz,1H),4,24(sl,1H),3,84-3,77(m,1H),3,71(dd,J=18;8,0Hz,1H),3,59(d,J=14Hz,1H),3,49(s,3H),3,44-3,34(m,3H),3,08(dd,J=19;6,5Hz,1H),2,60-2,45(m,2H),2,44-2,35(m,1H),2,20-2,10(m,1H),2,10-1,85(m,2H),1,80-1,70(m,1H),1,30-1,24(m,1H),1,20-1,10(m,1H).

RMN de C-13 (50MHz,CDCl₃) , δ ppm: 181,4,176,8,173,8, 171,9,171,0,170,8,143,2,137,7,134,0,133,8,132,8,132,0,129,8,129,3,129,0,128,8,128,7,128,3,127,0,126,2,123,2,120,7,73,6,68,9,60,0,57,5,55,1,52,3,44,5,39,1,31,4,22,9,21,3.

$[\alpha]_D = -1264$ ($c=0,017$, acetato de etila).

p.f. = 245-246° C .

C₄₂H₃₉CIN₄NiO₇.1/2H₂O

Análise Elementar	Experimental	Teórico
C (%)	61.90	61.81
H(%)	4.94	4.60
N(%)	6.87	6.73

6.3.5.4. Obtenção do aduto de Michael para o par 42/59.

A uma solução do complexo de Ni(II) (0.177g, 0.50mmol) em DMF (3mL), contida em um balão monotubulado, foi adicionado o cinamato de mentila (0.150g, 0.53mmol) e, após agitação do meio reacional por 10 minutos, à temperatura ambiente, adicionou-se DBU (0.3mL, 1mmol). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (clorofórmio/acetona 2:1) e, após 48 horas, foi adicionada, à mistura, uma solução de ácido acético 10% (60mL). O sólido cristalino resultante foi separado por filtração, lavado repetidamente com água e secado sobre P₂O₅, em dessecador a vácuo, obtendo-se o aduto em rendimento de 92%.

RMN de H-1 (300MHz, CDCl₃) , δ ppm : (mistura 1:1 de diastereoisômeros)

8,57(dd, J=9,0;1,0Hz, 2H), 7,84(t, J=7,5Hz, 2H), 7,71-7,64(m, 2H), 7,52-7,45(m, 2H), 7,43(t, J=7,0Hz, 4H),

,7,33(t,J=7,0Hz,2H),7,26-7,20(m,4H),7,12(dt,J=7,5;2,0Hz,4H),7,01(t,J=7,5Hz,2H),6,78-6,70(m,2H),4,72-4,64(m,2H),4,61(dd,J=15;3,5Hz,2H),3,73-3,65(m,4H),2,93-2,79(m,3H),2,76(s,3H),2,73(s,3H),2,12-2,10(m,1H),1,96-1,88(m,3H),1,73-1,61(m,4H),1,46-1,41(m,2H),1,38-1,32(m,2H),1,06-1,00(m,4H),0,89(d,J=6,5Hz,3H),0,88(d,J=6,5Hz,3H),0,86(d,J=6,5Hz,3H),0,81(d,J=7,0Hz,3H),0,74(d,J=7,0Hz,3H),0,63(d,J=7,0Hz,3H).

p.f. = 202-203°C .

6.3.5.5. Procedimento para decomposição dos adutos de Michael formados pelos complexos de Ni(II) derivados da glicina e os vários aceptores, visando a formação do ácido (2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico **60**.

A uma solução 1:1 de água e ácido clorídrico (3N) (40mL), contida em um balão monotubulado, foi adicionado lentamente, a 70°C, uma solução do complexo-aduto (2.3mmol) em metanol (20mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação até completo desaparecimento da coloração marrom avermelhada. Após a decomposição do aduto, o material bruto foi parcialmente concentrado sob vácuo e tratado com excesso de uma solução de NaOH aquoso (5%). O sólido formado foi separado por filtração em funil de Buchner, e lavado com água. A fase aquosa foi coletada e extraída com clorofórmio (5x30mL), acidulada a pH<2 com uma solução de ácido clorídrico (3N) e extraída com acetato de etila (3x20mL). Esta nova fase orgânica foi secada com MgSO₄, concentrada em evaporador rotativo e o sólido formado foi recristalizado de THF/n-hexano, obtendo-se o ácido piroglutâmico **60** em rendimento de 70% (0.387g).

RMN de H-1(300MHz,CDCl₃), δ ppm : 7,40-7,30(m,4H), 4,21(d,J=5,3Hz,1H), 3,8-3,6(m,1H), 2,83(dd, J=17 ; 9,6Hz), 2,42(dd,J=17 ; 6,6Hz,1H).

RMN de C-13(50MHz,CDCl₃) , δ ppm : 179,3,174,6,142,3,134,0,129,9,129,6,64,2,44,8,39,1.

$[\alpha]_D$ = - 85.77 (c 0.6, acetona), (literatura¹¹³, **$[\alpha]_D$ = - 85.77** (c 0.6, acetona)).

p.f. = 190-191°C, (literatura¹¹³, **p.f.** = 190-191°C).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. S.C.Stinson, *Chem. Eng. News*, **1994**, 72, 38.
2. Idem, idem, **1995**, 73, 44.
3. C.Giordano, G.Castaldi, S.Cavichioli e M.Vielo, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4243.
4. **a)** A.P.Krapcho e A.J.Love, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 953.; **b)** S.Kanemasa, A.Tatsukawa e E.Wada, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2875.; **c)** I.Funaki, L.Thijs e B. Zwanenburg. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9909.
5. J.Dyer, A.King, S.Keeling e M.C.Maloney, *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I*, **2000**, 2793.
6. P.Renauld e D.Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 1704.
7. A. A. Santos, G.C. Clososki, F. Simonelli, A. R. M.Oliveira, F. A. Zarbin. e H.G.Paulo, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12, 673.
8. K.Brebner, A.R.Childress e D.C.S.Roberts, *Alcohol Alcoholism*, **2002**, 37(5), 478.
9. G.Colombo, S.Serra, G.Brunetti, G.Atzoni, M.Pani, G.Vacca, G.Addolorato, W.Froestl, M.A.M.Carai e G.L.Gessa, *Alcohol Alcoholism*, **2002**, 37(5), 499.
10. **a)** N.G.Bowery, *Br.J.Pharmac.*, **1979**, 67, 444; **b)** N.G.Bowery, D.R.Hill, A.L.Hudson, A.Doble, D.N.Middlemiss, J.Shaw e M.Turnbull, *Nature*, **1980**, 283, 92.
11. H.R.Olpe, H.Demiéville, V.Baltzer, W.L.Bencze, W.P. Koella, P.Wolf e H.L.Haas, *Eur.J.Pharmacol.*, **1978**, 52, 133.
12. **a)** R.Chênevert e M.Desjardins, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4249, **b)** idem, *Can.J.Chem.*, **1994**, 72, 2312, **c)** F. Felluga, V.Gombac, G. Pitacco e E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1341.
13. M-X.Wang e S-M.Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6617.
14. C.Mazzini, J.Lebreton, V.Alphand e R.Furstoss, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1195.
15. A.Schoenfelder, A.Mann e S. Le Coz, *Synlett*, **1993**, 63.
16. **a)** Y.Chen e L.Deng, *J.Am.Chem.Soc.*, **2001**, 123, 11302, **b)** M.P.Doyle e W.Hu, *Chirality*, **2002**, 14, 169.
17. P.Resende, W.P.Almeida e F.Coelho, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2113.
18. E.Brenna, N.Caraccia, C.Fuganti, D.Fuganti e P.Grasselli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3801.
19. S.Yoshifuji e M.Kanabe, *Chem.Pharm.Bull.*, **1995**, 43(8), 1302.

20. M. Anada e S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 79.
21. E. J. Corey e F.-Y. Zhang, *Org. Lett.*, **2000**, 2(26), 4257.
22. C. Baldoli, S. Maiorana, E. Licandro, D. Perdicchia e B. Vandoni, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2007.
23. E. Licandro, S. Maiorana, C. Baldoli, L. Capella e D. Perdicchia, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 975.
24. C. Herdeis e H. P. Hubmann, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 1213.
25. N. Langlois, N. Dahuron e H.-S. Wang, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 15117.
26. J.-M. Becht, O. Meyer e G. Helmchen, *Synthesis*, **2003**, 18, 2805.
27. A. S. Paraskar e A. Sudalai, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4907.
28. T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu e Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.
29. V. V. Takur, A. S. Paraskar e A. Sudalai, *Indian J. Chem.*, **2007**, 46B, 326.
30. O. Belda, S. Lundgren e C. Moberg, *Org. Lett.*, **2003**, 5(13), 2275.
31. T. Nemoto, L. Jin, H. Nakamura e Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6577.
32. V. V. Takur, M. D. Nikalje e A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 581.
33. P. Camps, D. Muñoz-Torreno e L. Sánchez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 2039.
34. A. Armstrong, N. J. Convine e M. E. Popkin, *Synlett*, **2006**, 10, 1589.
35. S. K. Ritter, *Chem. Eng. News.*, **2001**, 79, 27.
36. C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
37. B. Lygo e B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 518.
38. F. Montanari, D. Landini e F. Rolla, *Top. Curr. Chem.*, **1982**, 101, 147.
39. M. Makoska e M. Fedorynski, *Adv. Catal.*, **1987**, 35, 375.
40. E. V. Dehmlow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 16, 493.
41. M. Makoska, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1399.
42. E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, , **1993**, "Phase Transfer Catalysis", 3a. ed., Verlag Chemie, Weinheim.
43. C. M. Starks, C. L. Liotta e M. Halpern, **1994**, "Phase Transfer Catalysis : Fundamentals, Applications & Industrial Perspectives", Chapman & Hall, N. York,
44. Y. Goldberg, **1992**, "Phase Transfer Catalysis : Selected Problems and Applications", 2a. ed., Gordon and Breach Science Publ., Amsterdam.
45. T. Ooi e K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 4222.
46. K. Maruoka e T. Ooi, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3013.
47. J. Vachon e L. Lacour, *Chimia*, **2006**, 60, 266.

48. (a) D.Oare e C.H.Heathcock, *Topics Stereochem.*, **1989**, 19, 227.
49. M. Yamaguchi, T.Shiraishi e M.Hirama, *J.Org.Chem.*, **1996**, 61, 3520.
50. R.S.E.Conn, A.V.Lovell, S.Karady e L.M.Weinstock, *J.Org.Chem.*, **1986**, 51, 4750.
51. W.Nerinckx e M. Vanderwalle, *Tetrahedron:Asymmetry*, **1990**, 1, 265.
52. T. Shibuguchi, H.Mihara, A.Kuramochi, T.Ohshima e M.Shibasaki, *Chem. Asian J.*, **2007**, 2, 794.
53. R.Chinchilla, P.Mazón, C.Nájera, F.J.Ortega e M.Yus, *Arkivoc*, **2005**, (vi), 222.
54. P.V. Ramachandran, S.Madhi, L.Bland-Berry, M.V.R.Reddy e M. O'Donnell, *J.Am.Chem.Soc.*, **2005**, 127, 13450.
55. E.J.Corey, M.C.Noë e F.Xu, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5347.
56. M.J. O'Donnell, F.Delgado, E.Dominguez, J.de Blas e W.L.Scott, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2001**, 12, 821.
57. S.Arai, R.Tsuji e A.Nishida, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 9535.
58. B.Lygo, B.Allbutt e E.H.M. Kirton., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 4461.
59. T.Shibuguchi, Y.Fukuta, Y.Akachi, A.Sekine, T. Ohshima e M.Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 9539.
60. T.Ohshima, T.Shibuguchi, Y.Fukuta e M.Shibasaki, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7743.
61. T.Shibuguchi, H.Mihara, A.Kuramochi, S.Sakuraba, T.Ohshima e M.Shibasaki, *Angew.Chem.Int. Ed.*, **2006**, 45, 4635.
62. T. Akiyama, M.Hara, K.Fuchibe, S.Sakamoto e K.Yamaguchi, *Chem.Commun.*, **2003**, 1734.
63. S.Colonna, A.Re e H.Wynberg, *J.Chem.Soc. Perkin I*, **1981**, 547.
64. E.Delee, I.Jullien, L.Le Garrec, A.Loupy, J.Sansoulet e A. Zapparucha, *J.Chromat.*, **1988**, 450, 183.
65. A. Loupy, J.Sansoulet, A.Zapparucha e C.Merienne, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 333.
66. A.Loupy e A. Zapparucha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 473.
67. J.Berlan, A.Loupy e M.Koenig, *Tetrahedron:Assymetry*, **1995**, 6, 2643.
68. F-Y. Zhang e E.J.Corey, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1097.
69. E.J.Corey e F-Y.Zang, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 4257.
70. D.Y.Kim, S.C.Huh e S.M.Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 6299.
71. D.Y.Kim e S.C.Huh, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8933.

72. D.Y.Kim, S.M.Kim, K.O.Koh, J.Y.Mang e K.Lec, *Bull.Korean Chem.Soc.*, **2003**, 24, 1425.
73. R.Ceccarelli, S.Insogna e M.Bella, *Org. Biomol.Chem.*, **2006**, 4, 4281.
74. T.Ooi, T.Miki, M.Taniguchi, M.Shiraishi, M.Takeuchi e K.Maruosa, *Angew. Chem. Int.Ed.*, **2003**, 42, 3796.
75. T.Tozawa, H.Nagao, Y.yamane e T.Mukaiyama, *Chem. Asian J.*, **2007**, 2, 123.
76. T.Ooi, S.Fujioka e K.Maruoka, *J.Am.Chem.Soc.*, **2004**, 126, 11790.
77. M.I.Donnoli, P.Scafato, M.nardiello, D.Casarini, E.Giorgio e C.Rosini, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4975.
78. S.Superchi, M.nardiello, M.I.Donnoli, P.Scafato, R. Menicagli e C.Rosini, *C.R.Chimie*, **2005**, 8, 867.
79. L.Marzorati, M.C.Mattos, B.Wladislaw e C.Di Vitta, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 1427.
80. I.H.Hall, G.H.Cocolas e P.J.Voorstadt, *J.Pharm.Sci.*, **1984**, 73, 6, 812.
81. M.C.Mattos, Tese de Doutorado, **1996**, “*Alguns aspectos da reatividade e indução assimétrica em reações de Michael sob condições de catálise de transferência de fase (CTF)*”, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.
82. P.P.Nicholas, *A.C.S.Symposium Series*, **1987**, 326, 155.
83. M.Shamma, N.C.Deno e J.F.Remar, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 13, 1375.
84. B.Wladislaw, R.Rittner e H.Viertler, *J.Chem.Soc. (B)*, **1971**, 1859.
85. E.J.Corey, F.Xu e M.C.Noë, *J.Am.Chem.Soc.*, **1997**, 119, 12414. *Sup. Pages*.
86. P.R.Olivato, B.Wladislaw, S.A.Guerrero e D.Rusowsky, *Phosphorus and Sulfur*, **1985**, 24, 225.
87. H.R.Snyder e D.S. Matteson, *J.Am.Chem.Soc.*, **1957**, 5, 2217.
88. C. Cai, T. Yamada, R. Tiwari, V. J. Hruby e V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6855.
89. H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin e V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003** 1954.
90. V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, T. Yamada e Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1107.
91. H Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, T. U. Boettiger, S. B. Bolene e V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7104.

92. V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt e T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6688.
93. **a)** F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 456. **b)** D. A. Evans, <http://daeris.harvard.edu/davidevans.html> (tabela de pKa).
94. D. Seebach e V. Prelog., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 654.
95. T. K. Ellis, H. Ueki e V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 941.
96. V. A. Soloshonok, *Curr. Org. Chem.*, **2002**, 6, 341 (vide pg. 349).
97. V. A. Soloshonok, C. Cai e V. Hruby, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4265.
98. C. Cai, V. A. Soloshonok e V. J. Hruby, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1339.
99. V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Org. Lett.*, **2000**, 6, 747.
100. **a)** V. A. Soloshonok, H. Ueki e R. Tiwari, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4984. **b)** V. A. Soloshonok, C. Cai e V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9645.
101. T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfuné e V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8572.
102. V. A. Soloshonok, C. Cai, T. Yamada, H. Ueki, Y. Ohfuné e V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15296.
103. V. A. Soloshonok, C. Cai e V. J. Hruby, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 2172.
104. (a) Z-Q. Gu e M. Li, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 3203; (b) T.W.Kwon, P.K. Keusenkothen e M.B. Smith. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6169; (c) M. Otsuka, T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, V. Sugiura e K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 838.
105. Y.N. Belokon, V.I. Tararov, V.I. Maleev, T.F. Savel'eva e M.G. Rizhov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 4249.
106. P.S. Mukund e M. Liu, *Organic Lett.*, **2000**, 2, 3393.
107. Comunicação pessoal do pesquisador: Chaozhong Cai do Departamento de Química da Universidade do Arizona, Tucson, AZ 85721, USA.
108. V.A. Soloshonok, H. Ueki, J. Changchun, C. Cai e V.J. Hruby, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 3616.
109. J.H.P. Utley, M. Gullu e M. Motevalli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1995**, 1961.

110. D.D.Perrin, W.L.F.Amarego e D.R.Perrin, *"Purification of Laboratory Chemicals"*, **1996**, Pergamon Press, Headington Hill Hall, Oxford, 1^a.ed.
111. B.Sket e M.Zupan, *J.Org.Chem* ,**1986**, 51,929.
112. V.A.Agarwal, C.J.Astle, H.Iding, B. Wirz e M.Roger-Evans, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46,945.
113. C. Herdeis, B.Kelm, *Tetrahedron*,**2003**,59,217.

APÊNDICE – LISTA DE ESPECTROS SELECIONADOS

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador 28a	180
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador 28a	183
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador 28b	184
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador 28b	188
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador 28c	189
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador 28c	193
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador 28d	194
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador 28d	197
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do aceptor 59	198
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do aceptor 59	202
Espectro de RMN de H-1(200MHz) do N-acetamidomalonato de dibenzila.....	203
Espectro de RMN de C-13(50MHz) do N-acetamidomalonato de dibenzila.....	204
Espectro de RMN de H-1(200MHz) do aduto 35	205
Espectro de RMN de C-13(50MHz) do aduto 35	206
Espectro de RMN de H-1(200MHz) do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila.....	207
Espectro de RMN de C-13(50MHz) do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila.....	210
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo 42	212
Espectro de RMN de H-1(300MHz) da Benzilprolina (BP).....	215
Espectro de RMN de C-13(75MHz) da Benzilprolina (BP).....	216
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo 45	217
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do complexo 45	220

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor 57	221
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do acceptor 57	224
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do auxiliar quiral.....	225
Espectro de RMN de C-13(75MHz) auxiliar quiral.....	228
Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor 58(S)	229
Espectro de RMN de C-13(75MHz) do acceptor 58(S)	233
Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael do par 42/57	234
Espectro de RMN de C-13(125MHz) do aduto de Michael do par 42/57	237
Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael do par 42/58(S)	238
Espectro de RMN de C-13(125MHz) do aduto de Michael do par 42/58(S)	242
Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael do par 45(S)/58(S)	243
Espectro de RMN de C-13(125MHz) do aduto de Michael do par 45(S)/58(S)	247
Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael do par 42/59	248
Espectro de RMN de H-1(200MHz) do ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico.....	253
Espectro de RMN de C-13(50MHz) do ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico.....	254
Espectro de RMN de H-1(200MHz) Determinação de ee do aduto 35 (utilização do catalisador 29c) com o uso do sal (+)Eu(hfc)₃	255
Espectro de RMN de H-1(200MHz) Determinação de ee do aduto 35 (utilização do catalisador 29h) com o uso do sal (+)Eu(hfc)₃	256
Espectro de RMN de H-1(200MHz) Determinação de ee do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamido malonato de dibenzila com o catalisador 28 , pelo uso do sal (+)Eu(hfc)₃	257

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28a**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28a**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28a**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador **28a**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28b**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28b**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28b**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28b**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador **28b**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28c**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28c**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28c**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28c**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador **28c**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28d**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28d**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do catalisador **28d**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do catalisador **28d**
em DMSO d₆

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **59** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **59** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **59** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **59** em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do acceptor **59** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(200MHz) do N-acetamidomalonato de dibenzila em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do N-acetamidomalonato de dibenzila em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(200MHz) do aduto **35** em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(50MHz) do aduto **35** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(200MHz) do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(200MHz) do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(200MHz) do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila em CDCl_3

Espectro de RMN de C-13(50MHz) do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila em CDCl_3

Espectro de RMN de C-13(50MHz) do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamidomalonato de dibenzila em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo **42** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo **42** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo **42** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) da Benzilprolina(BP) em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(75MHz) da Benzilprolina(BP) em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo **45** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo **45** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do complexo **45** em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do complexo 45 em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **57** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **57** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **57** em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do aceptor **57** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do auxiliar quiral em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do auxiliar quiral em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do auxiliar quiral em CDCl_3

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do auxiliar quiral em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **58(S)** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **58(S)** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do acceptor **58(S)** em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(300MHz) do aceptor **58(S)** em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(75MHz) do aceptor **58(S)** em CDCl₃

Espectro de **RMN de H-1(500MHz)** do aduto de Michael
do par **42/57** em CDCl_3

Espectro de **RMN de H-1(500MHz)** do aduto de Michael
do par **42/57** em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/57 em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(125MHz) do aduto de Michael
do par 42/57 em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/58(S) em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/58(S) em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/58(S) em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/58(S) em CDCl₃

Espectro de **RMN de H-1(500MHz)** do aduto de Michael do par **45(S)/58(S)** em CDCl_3

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 45(S)/58(S) em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 45(S)/58(S) em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 45(S)/58(S) em CDCl₃

Espectro de RMN de C-13(125MHz) do aduto de Michael
do par 45(S)/58(S) em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/59 em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/59 em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/59 em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(500MHz) do aduto de Michael
do par 42/59 em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(200MHz) do
ácido(2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico em CD₃OD

Espectro de RMN de C-13(50MHz) do
ácido(2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)piroglutâmico em CD₃OD

Espectro de RMN de H-1(200MHz) Determinação de ee do aduto 35 (utilização do catalisador **29c**) com o uso do sal (+)Eu(hfc)₃ em CDCl₃

Espectro de **RMN de H-1(200MHz)** Determinação de ee do aduto 35 (utilização do catalisador **29h**) com o uso do sal (+)Eu(hfc)₃ em CDCl₃

Espectro de RMN de H-1(200MHz) Determinação de ee do aduto de Michael formado a partir da chalcona e N-acetamido malonato de dibenzila com o catalisador **28**, pelo uso do sal (+)Eu(hfc)₃ em CDCl₃

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome: Eduardo da Costa Ramos

Local e data de nascimento: São Paulo-10/07/1978.

EDUCAÇÃO

Senai “Ary Torres”, Centro de Aprendizagem industrial, Mecânica Geral.

Instituto Paralelo de Ensino, São Paulo, 1996, Técnico químico.

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001. Química (Bacharelado).

PUBLICAÇÕES

F.K. Zinn, E.C. Ramos e J.V. Comasseto, “*Preparation of cyanocuprates containing alkylseleno and alkyltelluro groups as non-transferable ligands. Tetrahedron Lett.*”, **2001**, *42*, 2415.

COMUNICAÇÕES EM CONGRESSOS

1. F.K. Zinn, E.C. Ramos e J.V. Comasseto, “*Preparation of cyanocuprates containing alkylseleno and alkyltelluro groups as non-transferable ligands*”, The 8th International Conference of Selenium and Tellurium Chemistry. ICCST-8th.

Prêmios e títulos

Declaração de parabenização expedida pelo Professor Doutor Vahan Agopyan, diretor da Escola Politécnica da USP, pelo sucesso na participação como monitor da disciplina **QFL-2309** Reatividade de compostos orgânicos (vide cópia da carta em anexo).